

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3714948号

(P3714948)

(45) 発行日 平成17年11月9日(2005.11.9)

(24) 登録日 平成17年9月2日(2005.9.2)

(51) Int. Cl.⁷

F 1

C07D 213/38

C07D 213/38

A61K 31/4178

A61K 31/4178

A61K 31/4184

A61K 31/4184

A61K 31/4196

A61K 31/4196

A61K 31/422

A61K 31/422

請求項の数 15 (全 163 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-535901 (P2004-535901)
 (86) (22) 出願日 平成15年9月5日(2003.9.5)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2003/011381
 (87) 国際公開番号 W02004/024697
 (87) 国際公開日 平成16年3月25日(2004.3.25)
 審査請求日 平成16年8月4日(2004.8.4)
 (31) 優先権主張番号 特願2002-265247 (P2002-265247)
 (32) 優先日 平成14年9月11日(2002.9.11)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 000001100
 呉羽化学工業株式会社
 東京都中央区日本橋堀留町1丁目9番11号
 (74) 代理人 100090941
 弁理士 藤野 清也
 (74) 代理人 100113837
 弁理士 吉見 京子
 (74) 代理人 100076244
 弁理士 藤野 清規
 (72) 発明者 山崎 徹
 東京都葛飾区奥戸9-22-11
 (72) 発明者 菊本 成幸
 東京都杉並区高円寺南2-19-27 阪
 口コーポ101

最終頁に続く

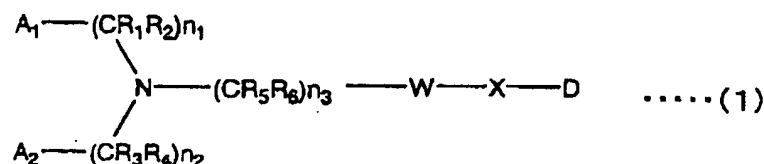
(54) 【発明の名称】 アミン化合物及びその用途

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式(1)で示される化合物又はその薬理学的に許容される塩、もしくはそのプロドラッグ。

【化1】



式(1)中

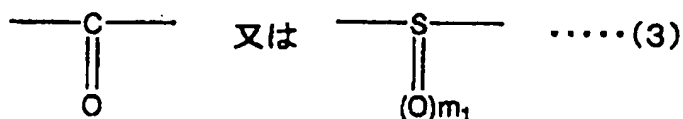
 n_1 、 n_2 、 n_3 は1～3を示す。 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 は水素原子を示す。

A_1 及び A_2 はそれぞれ独立に置換していてもよい単環若しくは多環式の複素芳香族環、置換していてもよい一部が飽和している多環式の複素芳香族環を示す。

W は置換していてもよい炭素数1～3のアルキレン基、置換していてもよい単環若しくは多環式の複素芳香族環(ただしベンズイミダゾールを除く)、フタルイミド、置換していてもよい単環若しくは多環式の芳香族環、インダンを示す。

R_{11} は水素原子を示す。

【化3】

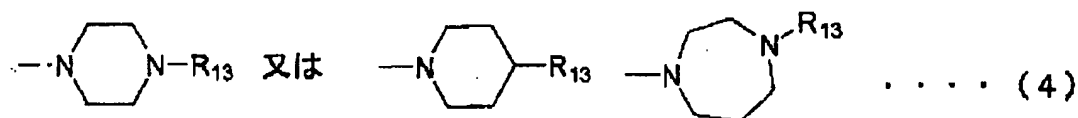


式(3)中

m_1 は 1 又は 2 の整数を示す。

D は下記式(4)又は下記式(6)で表される基を示す。

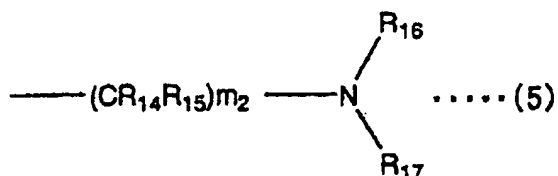
【化4】



式(4)中

R_{13} は水素原子、置換していてもよい炭素数 1 ～ 15 のアルキル基、置換していてもよい炭素数 2 ～ 15 のアルケニル基、置換していてもよい炭素数 2 ～ 15 のアルキニル基、又は置換していてもよい炭素数 3 ～ 15 の環状アルキル基、又は下記式(5)で表される基を示す。

【化5】



式(5)中

m_2 は 0、2 ～ 4 の整数を示す。

R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} はそれぞれ独立に水素原子、置換していてもよい炭素数 1 ～ 15 のアルキル基、置換していてもよい炭素数 2 ～ 15 のアルケニル基、置換していてもよい炭素数 2 ～ 15 のアルキニル基、又は置換していてもよい炭素数 3 ～ 15 の環状アルキル基を示す。

【化6】



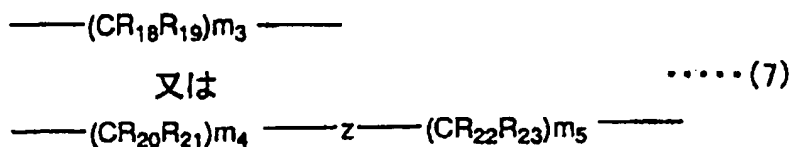
式(6)中

Q は前述の X が 0 の場合には単結合を、X が NR_{11} の場合には単結合、又は前記式(3)で表される基を、X が CH_2 、又は式(3)で表される場合には単結合、0、又は NR_{11} で表される基を示す。

R_{12} は水素原子、又はメチル基を示す。

Y は下記式(7)で表される基、又は 2, 2-ジメチルプロピレン基を示す。

【化7】



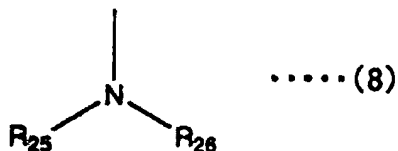
式(7)中

 m_3 は0～6の整数を示す。 R_{18} 、 R_{19} は水素原子を示す。 m_4 、 m_5 は0～2の整数を示す。 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} は水素原子を示す。

zは置換していてもよい炭素数3～15の環状アルキレン基、置換していてもよい単環若しくは多環式の複素芳香族環、置換していてもよい単環若しくは多環式の芳香族環を示す。

Bは下記式(8)で表される基を示す。

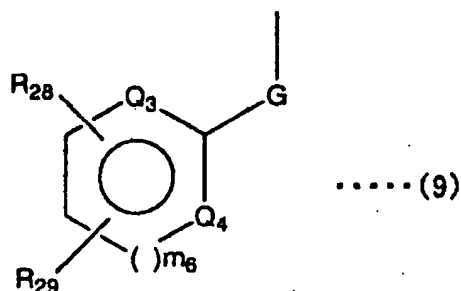
【化8】



式(8)中

 R_{25} 、 R_{26} は前述のXが CH_2 の場合にはそれぞれ独立に水素原子、置換していてもよい炭素数1～15のアルキル基、置換していてもよい炭素数3～15の環状アルキル基を示す。 R_{25} 、 R_{26} は前述のXが CH_2 でない場合にはそれぞれ独立に水素原子、下記式(9)で表される置換基、置換していてもよい炭素数1～15のアルキル基、置換していてもよい炭素数3～15の環状アルキル基を表し、また、 R_{25} と R_{26} は環を形成していてもよく、そのとき、場合により複素原子を介して結合して環を形成していてもよい。

【化9】



式(9)中

 m_6 は0又は1であり、 $\text{m}_6=0$ のとき Q_3 はCH又はNであり、 Q_4 はNであり、 $\text{m}_6=1$ のときは Q_3 、 Q_4 はそれぞれ独立にCH又はNを示す。

Gは置換していてもよい炭素数1～15のアルキレン基、置換していてもよい炭素数2～15のアルケニレン基を示す。

 R_{28} は環上に存在することのある窒素原子以外の任意の位置に置換される炭素数1～15のアルキル基、アルコキシ基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、又はメチルチオ基を示し、また、 $\text{m}_6=1$ であり Q_3 、 Q_4 が同時にCHである場合には水素原子でもよい。 R_{29} は水素原子を示す。

セミ体、また、2個以上の場合には光学的に純粋なジアステレオマー、そのラセミ体、或いはそれらの任意比率での組み合わせが存在するがそのいずれであってもよい。

【請求項2】

n_1 、 n_2 、 n_3 が1の整数で表される請求項1に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩、もしくはそのプロドラッグ。

【請求項3】

A_1 及び A_2 がそれぞれ独立に置換していてもよい単環若しくは多環式の複素芳香族環で表される請求項1又は2に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩、もしくはそのプロドラッグ。

【請求項4】

Xが $-C(=O)-$ で表され、Dが前記式(6)で表わされる基であり、式(6)中のQが NR_{12} で表される基であり、 R_{12} は前述のとおりである請求項1乃至3のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩、もしくはそのプロドラッグ。

【請求項5】

Xが $-CH_2-$ で表され、Dが前記式(6)で表わされる基であり、式(6)中のQが NR_{12} で表される基であり、 R_{12} は前述のとおりである請求項1乃至3のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩、もしくはそのプロドラッグ。

【請求項6】

Xが $-C(=O)-$ 、又は $-CH_2-$ で表され、Dが前記式(4)で表される基であり、式(4)中 R_{13} は前述のとおりである請求項1乃至3のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩、もしくはそのプロドラッグ。

【請求項7】

Xが $-C(=O)-$ 、又は $-CH_2-$ で表され、Dが前記式(6)で表わされる基であり、式(6)中のQが NR_{12} で表される基であり、 R_{12} は前述のとおりであり、Yが $-(CR_{14}R_{15})_{m_3}-$ で表される基であり、 R_{14} 、 R_{15} 、 m_3 は前述のとおりである請求項1乃至3のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩、もしくはそのプロドラッグ。

【請求項8】

Xが $-C(=O)-$ 、又は $-CH_2-$ で表され、Dが前記式(6)で表わされる基であり、式(6)中のQが NR_{12} で表される基であり、 R_{12} は前述のとおりであり、Yが $-(CR_{20}R_{21})_{m_4}-z-(CR_{22}R_{23})_{m_5}-$ で表される基であり、 R_{20} 、 R_{21} 、 m_4 、 z 、 R_{22} 、 R_{23} 、 m_5 は前述のとおりである請求項1乃至3のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩、もしくはそのプロドラッグ。

【請求項9】

Dが前記式(6)で表わされる基であり、式(6)中のBが $-NR_{24}R_{25}$ で表され、 R_{24} 、 R_{25} は前述のとおりである請求項1乃至8のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩、もしくはそのプロドラッグ。

【請求項10】

4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]-N-(4-ジプロピルアミノブチル)ベンズアミド、

4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]-N-(4-ジイソブチルアミノブチル)ベンズアミド、

4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]-N-(4-アミノブチル)ベンズアミド、

4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]-N-(4-シクロヘキシルアミノブチル)ベンズアミド、

4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]-N-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノブチル)ベンズアミド、

4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]-N-[4-(2-メトキシベンジルアミノ)ブチル]ベンズアミド、

10

20

30

40

-)ベンズアミド、
 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(2-シクロヘキシルアミノエチル)ベンズアミド、
 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-[4-(シクロヘキシルメチルアミノ)ブチル]ベンズアミド、
 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-[4-(4-t-ブチル-ベンジルアミノ)ブチル]ベンズアミド、
 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-[4-(2-トリフルオロメチル)ベンジルアミノブチル]ベンズアミド、
 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-[4-(2-トリフルオロメトキシ)ベンジルアミノブチル]ベンズアミド、
 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-[4-(4-メチルスルファニルベンジルアミノ)ブチル]ベンズアミド、
 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-{4-[(3-メチル-ピリジン-2-イルメチル)アミノ]ブチル}ベンズアミド、
 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-ジプロピルアミノフェニル)ベンズアミド、
 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-{4-[ビス(3-メチルブチル)アミノ]ブチル}ベンズアミド、
 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-ジメチルアミノブチル)ベンズアミド、
 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-シクロヘブチルアミノブチル)ベンズアミド、
 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド、
 N-(4-ジプロピルアミノブチル)-4-[[[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]メチル}ベンズアミド、
 N-(4-ジプロピルアミノブチル)-4-[[[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(チアゾール-2-イルメチル)-アミノ]メチル}ベンズアミド、
 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(3-ジプロピルアミノプロピル)ベンズアミド、
 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(3-ジプロピルアミノ-2,2-ジメチルプロピル)ベンズアミド、
 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-ジプロピルアミノブチル)ベンゼンスルホンアミド、
 N-(4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジル)-N',N'-ジプロピルブタン-1,4-ジアミン、
 N-(4-ジプロピルアミノブチル)-4-[[[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド、
 N-(4-ジプロピルアミノブチル)-4-[[[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド、
 N-(4-ジプロピルアミノブチル)-4-[[[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド、
 (4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-(4-ジプロピルアミノピペリジン-1-イル)メタノン、
 (4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-(4-プロピル-ピペラジン-1-イル)-メタノン、
 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(3-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド、

イルメチル)アミノ]メチル}フェニル)ベンズアミド、
 [4-(4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジルオキシ)ベンジル]
 ジプロピルアミン、
 {[4-ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ナフタレン-1-カルボン酸(4-ジ
 プロピルアミノメチルフェニル)アミド、
 (4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-(4-(1-プロピルブ
 チル)-ピペラジン-1-イル)-メタノン、
 (4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-(4-シクロヘキシル
 -ピペラジン-1-イル)-メタノン、
 (4-[[ビス(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジル)-(4-ジプロ
 10
 プロピルアミノメチルフェニル)アミン、
 4-[[ビス(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]-N-(4-ジプロピルア
 ミノブチル)ベンズアミド、
 4-[[ビス(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]-N-(4-ジプロピルア
 ミノメチルフェニル)ベンズアミド、
 [4-(4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジルアミノ)ブチル]カル
 バミン酸ベンジルエステル、
 (4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジル)-(4-ジプロピルアミ
 ノメチルフェニル)アミン、
 (4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-(4-[[[1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル
 20
 -1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジル)アミン、
 (4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-(4-[[[1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(2H-ピラ
 ゾール-3-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジル)アミン、
 N-(4-ジプロピルアミノブチル)-4-[[[1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(6-メチルピリジ
 ン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-[[[1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(イソキノ
 リン-3-イルメチル)-アミノ]メチル}ベンズアミド、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-[[[1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(ピリジ
 ン-2-イルメチル)-アミノ]メチル}ベンズアミド、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-[[[1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチ
 30
 ル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド、
 N-(4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジル)-N-メチル-N', N'
 -ジプロピルブタン-1,4-ジアミン、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-[[[1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(6-メチ
 ルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-[[[1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(6-プロ
 モピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-[[[1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(3-メチ
 ルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-[[[1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(キノリ
 40
 ン-4-イルメチル)-アミノ]メチル}ベンズアミド、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-[[[1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(キノリ
 ン-2-イルメチル)-アミノ]メチル}ベンズアミド、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-[[[1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(5-メチ
 ルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-[[[1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(ピリジ
 ン-3-イルメチル)-アミノ]メチル}ベンズアミド、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-[[[1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(ピリジ
 ン-4-イルメチル)-アミノ]メチル}ベンズアミド、

キシピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド、
 [4-(4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジルオキシ)ブチル]ジ
 プロピルアミン、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1H-ベン
 ゾイミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]メチル}ベンズアミド、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(2-メチ
 ルチアゾール-4-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(イソキ
 ノリン-1-イルメチル)-アミノ]メチル}ベンズアミド、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(4-メト
 キシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド、
 4-({ビス[1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]アミノ}メチル)-N-
 -(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド、
 4-{[ビス(1-メタンスルホニル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-ジ
 プロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド、
 2-({[4-(4-ジプロピルアミノメチルフェニルカルバモイル)ベンジル]-(1-メチル-1H-イミ
 ダゾール-2-イルメチル)アミノ}メチル)イミダゾール-1-カルボン酸エチルエステル、
 4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-ジプロピルアミノメチル
 フェニル)-N-メチルベンズアミド、
 N,N-ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-N',N'-ジプロピルノナン-1,9-ジアミン、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(キノリン-
 3-イルメチル)-アミノ]メチル}ベンズアミド、
 N-(4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-4-ジプロピルア
 ミノメチルベンズアミド、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(8-ヒドロキシキノリン-2-イルメチル)-(1H-
 イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(5-メチ
 ルピラジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド、
 N-(4-ジプロピルアミノブチル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(5-メチルピリジ
 ン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド、
 N-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(5-メチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチ
 ル}ベンジル)-N',N'-ジプロピルブタン-1,4-ジアミン、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-
 (5-メチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド、
 4-{[ビス(5-メチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-ジプロピルアミノメチ
 ルフェニル)ベンズアミド、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(4-メ
 チルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド、
 {2-[4-(4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジルオキシ)フェニ
 ル]エチル}ジプロピルアミン、
 [4-(4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジルオキシメチル)ベン
 ジル]ジプロピルアミン、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-([1,2,3]
 チアジャゾール-4-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド、
 4-{[(1-ジメチルスルファモイル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1H-イミダゾール-2-
 イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド、
 2-({[4-(4-ジプロピルアミノメチルフェニルカルバモイル)ベンジル]-(1-メチル-1H-イミ
 ダゾール-2-イルメチル)アミノ}メチル)イミダゾール-1-カルボン酸ジメチルアミド、
 4-{[ビス(1-ジメチルスルファモイル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-

10

20

30

40

N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(ピラジン-2-イルメチル)-アミノ]メチル}ベンズアミド、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド、
 4-(4-[(ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンゾイル)-(2-ジプロピルアミノエチル)ピペラジン、
 N-(4-シクロヘキシルアミノメチルフェニル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド、
 4-[(ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-シクロヘキシルアミノメチルフェニル)ベンズアミド、
 N-(4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジル)-N', N' -ジプロピルブタン-1, 4-ジアミン、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-([(1-エチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-プロピル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-[1-(2-メトキシメトキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]アミノ]メチル}ベンズアミド、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-([(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド、
 4-[(ビス(1-ヘキシルオキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド、
 4-[(ビス(1-ヘプチルオキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド、
 4-[(ビス(1-ブトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド、
 N-(4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジル)-N-メチル-N', N' -ジプロピルブタン-1, 4-ジアミン、 4-[(ビス-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-N-[4-(シクロヘキシル-メチル-アミノ)-ブチル]-ベンズアミド、
 N-[4-(シクロヘキシル-メチル-アミノ)-ブチル]-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンズアミド、
 4-[(3, 5-ジメチル-ピリジン-2-イルメチル)-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-N-(4-ジプロピルアミノメチル-フェニル)-ベンズアミド、
 N-(4-ジプロピルアミノメチル-フェニル)-4-([(5-エチル-ピリジン-2-イルメチル)-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンズアミド、
 N-(4-シクロヘキシルアミノ-ブチル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホンアミド、
 N-シクロヘキシル-N'-(4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-N'-メチル-ブタン-1, 4-ジアミン、
 N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホンアミド、
 N-(4-ジイソブチルアミノ-ブチル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホンアミド、
 4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-N-(4-イソブチルアミノ-ブチル)-ベンゼンスルホンアミド、
 4-[(ビス-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]メチル}-N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-N-メチルベンズアミド、
 N-[4-(シクロヘキシル-メチル-アミノ)-ブチル]-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(

10

20

30

40

2-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンジル)-アミノ]-エタノール、
4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-N-[4-[(3-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-ブチル]-ベンゼンスルホンアミド、

N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-N-メチル-ベンズアミド、

N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド、

N-(4-ジ-n-プロピルアミノメチル-フェニル)-4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンズアミド、 10

N-(4-[(イミダゾール-2-イルメチル)-([1,2,4]トリアゾール-3-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンジル)-N-メチル-N',N'-ジプロピルブタン-1,4-ジアミン、

N-メチル-N-(4-[(1-メチル-イミダゾール-2-イルメチル)-([1,2,4]トリアゾール-3-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンジル)-N',N'-ジプロピル-ブタン-1,4-ジアミン、

N-(4-ジプロピルアミノメチルベンジル)-N'-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-N'-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン、

N-(4-ジプロピルアミノメチルベンジル)-N'-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-N-メチル-N'-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)ブタン-1,4-ジアミン、

[3-(6-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-キノリン-2-イル)-プロピル]-ジプロピルアミン、 20

[3-(5-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-プロピル]-ジプロピル-アミン、

2-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)-6-(3-ジプロピルアミノプロピル)ナフタレン、

N-(4-ジ-n-プロピルアミノメチル-フェニル)-4-[(1-メチル-イミダゾール-2-イルメチル)-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンズアミド、

[5-(6-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-キノリン-2-イル)-ペンチル]-ジプロピルアミン、

2-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)-6-(4-ジプロピルアミノブチル)ナフタレン、 30

[4-(5-[(イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-1-メトキシ-インダン-2-イル)-ブチル]-ジプロピルアミン、

2-(4-ジ-n-プロピルアミノ-ブチル)-5-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-イソインドール-1,3-ジオン

から選ばれる化合物又はその薬理学的に許容される塩、もしくはそのプロドラッグ。

【請求項11】

請求項1乃至10のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩、もしくはそのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項12】

請求項1乃至10のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩、もしくはそのプロドラッグを有効成分として含有するCXCR4拮抗剤。 40

【請求項13】

請求項1乃至10のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩、もしくはそのプロドラッグを有効成分として含有する抗ウイルス剤。

【請求項14】

CXCR4拮抗作用に基づく請求項1乃至10のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩、もしくはそのプロドラッグを有効成分として含有するリウマチ疾患改善剤。

【請求項15】

容される塩、もしくはそのプロドラッグを有効成分として含有する癌転移疾患改善剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アミン化合物又はその薬理的に許容される塩もしくはそのプロドラッグに関し、特にケモカイン受容体CXCR4に対する拮抗作用に基づく抗ウイルス活性を有するアミン化合物に関する。さらに、本発明はこれら化合物を有効成分として、特にケモカイン受容体CXCR4に対する拮抗作用に基づく、リウマチ疾患や癌転移疾患等、関連疾患薬剤に関する。

【背景技術】

【0002】

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)の感染によって発症する後天性免疫不全症候群(AIDS)の治療薬は、逆転写酵素阻害薬とプロテアーゼ阻害薬があるが、薬剤耐性HIV変異株の出現が治療効果を喪失させている(例えば、非特許文献1参照)。また、それらの組み合わせによる多剤併用療法も、服用に際して守るべき条件が多く、複雑であり、服用すべき数も多く、また、多彩な副作用もある(例えば、非特許文献2参照)。また、特にプロテアーゼ阻害薬の場合、複雑な内服方法や副作用の多さにもかかわらず、ほぼ100%服薬維持しないと、耐性株の出現と選択を引き起こす可能性が高くなることが知られている(例えば、非特許文献3参照。)

【0003】

また、過去において多くのウイルス疾患がワクチンにより絶滅ないし著しく軽減されてきたことから、ワクチン開発も試みられているが、HIVは変異が頻発することから、著しく困難と考えられている(例えば、非特許文献4参照)。

前記の通り、抗HIV作用を有する数種の化合物が報告されているが、優れた抗レトロウイルス作用を有し、耐性の発現に抵抗し得る新規な、しかも毒性や副作用が少なく長期の服用に付することのできる抗ウイルス剤の開発が強く望まれているのが現状である。

【0004】

サイトカインの中で白血球に走化性を示すものをケモカインといい、分泌タンパクであり、N末のシステイン(Cys)の配列により、CXC-ケモカイン、CC-ケモカイン、C-ケモカイン、CX3C-ケモカインに分類され、その数は約30程度といわれる。これらのケモカイン受容体には幾つかのサブタイプが存在するが、その中のCXC-ケモカインSDF-1をリガンドとするCXCR4は、T細胞指向性HIVの宿主細胞への感染時にコレセプターとして利用されることが知られている(例えば、非特許文献5及び非特許文献6参照)。HIVは、エンペロータンパク質gp120の宿主細胞表面上のCXCR4への結合を介して侵入する。即ち、CXCR4に対して拮抗作用を有する薬剤は、侵入阻害という新規機序に基づく抗HIV薬剤として期待され、低分子薬剤として3化合物、AMD3100(例えば、非特許文献7参照)、T22(例えば、非特許文献8参照)、ALX40-4C(例えば、非特許文献9参照)が報告されている。

【0005】

一方、CXCR4は、HIV感染以外にも種々疾患との関連が明らかになっている。例えば、リウマチ疾患(例えば、特許文献1参照)や癌転移(例えば、非特許文献10参照)等が報告されている。

【0006】

これらの疾患に対する治療剤として、CXCR4拮抗作用を有する新規な、しかも毒性や副作用が少なく長期の服用に付することのできる、低分子薬剤の開発が強く望まれている。

【特許文献1】

WO 00/06086

【非特許文献1】

最新医学、第53巻、第9号、2031頁(1998)

【非特許文献2】

10

20

30

40

【非特許文献3】

モレキュラーメディシン、第36巻、第9号、1012頁(1999)

【非特許文献4】

日経サイエンス、10月号、42頁(1998)

【非特許文献5】

サイエンス(Science)、272、872(1996)

【非特許文献6】

ネイチャー(Nature)、382、829(1996)

【非特許文献7】

ジャーナルオブエクスペリメンタルメディシン (J. Exp. Med、186、1383(1997)参照)

10

【非特許文献8】

ジャーナルオブエクスペリメンタルメディシン (J. Exp. Med、186、1389(1997)

【非特許文献9】

ジャーナルオブエクスペリメンタルメディシン (J. Exp. Med、186、1395(1997)

【非特許文献10】

ネイチャー(Nature)、410、50(2001)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の目的は、優れた抗レトロウイルス作用を有し、またSDF-1 α に対する優れたCXCR4拮抗作用を有し、かつ安全性の高い、新規化学構造を有する薬剤及びそのプロドラッグを提供するところにある。

20

【発明が解決するための手段】

【0008】

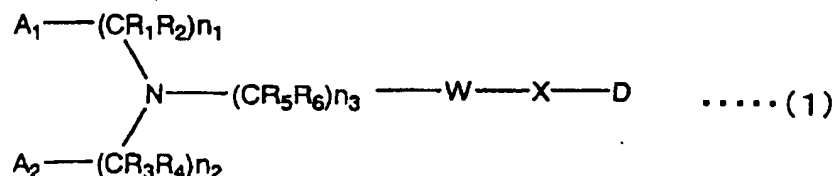
本発明者らは、優れた抗レトロウイルス作用を有し、またSDF-1 α に対する優れたCXCR4拮抗剤として有用な新規化学構造を有する化合物を開発すべく研究を重ねた結果、HIV-1により接種された細胞における保護特性を示し、そしてそれ故、AIDS及びAIDS-関連合併症、等の治療のための潜在能力をもつものとして示される、また、強力なCXCR4拮抗活性を示し、そしてそれ故、リウマチ症及び癌転移、等の治療のための潜在能力をもつものとして示される、一群のアミン化合物を発見した。従って、本発明は、HIVを主とする抗ウイルス活性をもち、また、CXCR4拮抗活性をもつ、以下に定義する一般式(1)の化合物の提供を目的とし、更に、一般式(1)の化合物からなるウイルス感染患者の治療のため、及び、リウマチ、癌、等患者の治療のための薬剤を提供する。

30

【0009】

即ち、本発明は下記一般式(1)で示される化合物又はその薬理学的に許容される塩、もしくはそのプロドラッグに関する。

【化10】



【0010】

式(1)中

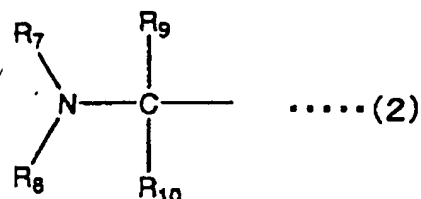
n_1 、 n_2 、 n_3 は0～3の整数を示す。

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 はそれぞれ独立に水素原子、置換していてもよい炭素数1～15、好ましくは炭素数1～10、さらに好ましくは炭素数1～7のアルキル基、置換してい

ましくは炭素数2～7のアルキニル基、又は置換していてもよい炭素数3～15、好ましくは炭素数3～10、さらに好ましくは炭素数3～7の環状アルキル基を示す。

A₁及びA₂はそれぞれ独立に置換していてもよい単環若しくは多環式の複素芳香族環、置換していてもよい一部が飽和している多環式の複素芳香族環、置換していてもよい単環若しくは多環式の芳香族環、置換していてもよい一部が飽和している多環式の芳香族環、置換していてもよい複素環、又は下記式(2)で表される基を示す。

【化11】



【0011】

式(2)中

R₇、R₈、R₉、R₁₀はそれぞれ独立に水素原子、置換していてもよい炭素数1～15、好ましくは炭素数1～10、さらに好ましくは炭素数1～7のアルキル基、置換していてもよい炭素数2～15、好ましくは炭素数2～10、さらに好ましくは炭素数2～7のアルケニル基、置換していてもよい炭素数2～15、好ましくは炭素数2～10、さらに好ましくは炭素数2～7のアルキニル基、又は置換していてもよい炭素数3～15、好ましくは炭素数3～10、さらに好ましくは炭素数3～7の環状アルキル基を示す。

20

【0012】

Wは置換していてもよい炭素数1～15、好ましくは炭素数1～10、さらに好ましくは炭素数1～7のアルキレン基、置換していてもよい炭素数2～15、好ましくは炭素数2～10、さらに好ましくは炭素数2～7のアルケニレン基、置換していてもよい炭素数2～15、好ましくは炭素数2～10、さらに好ましくは炭素数2～7のアルキニレン基、置換していてもよい炭素数3～15、好ましくは炭素数3～10、さらに好ましくは炭素数3～7の環状アルキレン基、置換していてもよい単環若しくは多環式の複素芳香族環、置換していてもよい一部が飽和している多環式の複素芳香族環、置換していてもよい単環若しくは多環式の芳香族環、置換していてもよい一部が飽和している多環式の芳香族環、又は置換していてもよい複素環を示す。

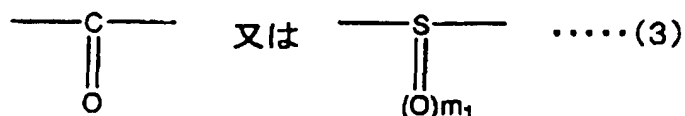
30

【0013】

Xは0、CH₂、NR₁₁、又は下記式(3)で表される基を示す。

R₁₁は水素原子、置換していてもよい炭素数1～15、好ましくは炭素数1～10、さらに好ましくは炭素数1～7のアルキル基、置換していてもよい炭素数2～15、好ましくは炭素数2～10、さらに好ましくは炭素数2～7のアルケニル基、置換していてもよい炭素数2～15、好ましくは炭素数2～10、さらに好ましくは炭素数2～7のアルキニル基、又は置換していてもよい炭素数3～15、好ましくは炭素数3～10、さらに好ましくは炭素数3～7の環状アルキル基を示す。

【化12】



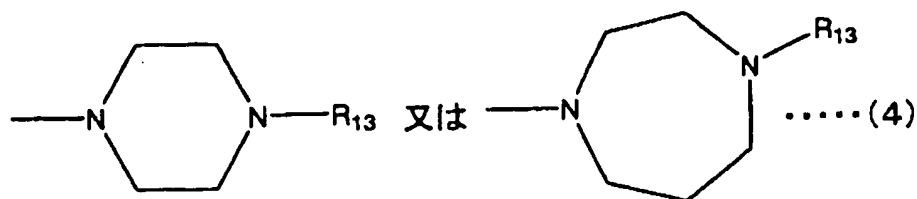
【0014】

式(3)中

m₁は1又は2の整数を示す。

Dは下記式(4)又は下記式(6)で表される基を示す。

40

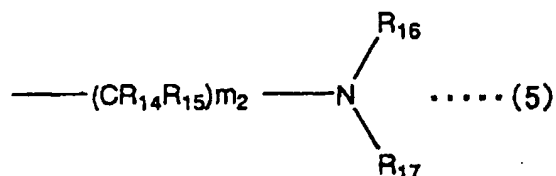


【0015】

式(4)中

R_{13} は水素原子、置換していてもよい炭素数1～15、好ましくは炭素数1～10、さらに好ましくは炭素数1～7のアルキル基、置換していてもよい炭素数2～15、好ましくは炭素数2～10、さらに好ましくは炭素数2～7のアルケニル基、置換していてもよい炭素数2～15、好ましくは炭素数2～10、さらに好ましくは炭素数2～7のアルキニル基、又は置換していてもよい炭素数3～15、好ましくは炭素数3～10、さらに好ましくは炭素数3～7の環状アルキル基、又は下記式(5)で表される基を示す。

【化14】



【0016】

式(5)中

m_2 は2～4の整数を示す。

R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} はそれぞれ独立に水素原子、置換していてもよい炭素数1～15、好ましくは炭素数1～10、さらに好ましくは炭素数1～7のアルキル基、置換していてもよい炭素数2～15、好ましくは炭素数2～10、さらに好ましくは炭素数2～7のアルケニル基、置換していてもよい炭素数2～15、好ましくは炭素数2～10、さらに好ましくは炭素数2～7のアルキニル基、又は置換していてもよい炭素数3～15、好ましくは炭素数3～10、さらに好ましくは炭素数3～7の環状アルキル基を示す。

【化15】



【0017】

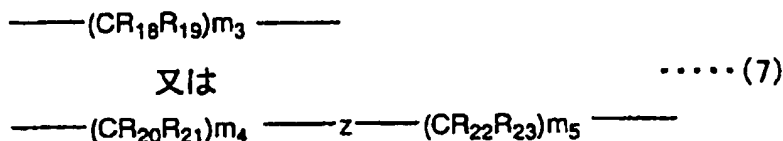
式(6)中

Qは前述のXが0の場合には単結合を、Xが NR_{11} の場合には単結合、又は前記式(3)で表される基を、Xが CH_2 、又は式(3)で表される場合には単結合、S、O、 NR_{12} で表される基を示す。

R_{12} は水素原子、置換していてもよい炭素数1～15、好ましくは炭素数1～10、さらに好ましくは炭素数1～7のアルキル基、置換していてもよい炭素数2～15、好ましくは炭素数2～10、さらに好ましくは炭素数2～7のアルケニル基、置換していてもよい炭素数2～15、好ましくは炭素数2～10、さらに好ましくは炭素数2～7のアルキニル基、又は置換していてもよい炭素数3～15、好ましくは炭素数3～10、さらに好ましくは炭素数3～7の環状アルキル基を示す。

Yは下記式(7)で表される基を示す。

【化16】



【0018】

式(7)中

m_3 は0～6の整数を示す。

R_{18} 、 R_{19} はそれぞれ独立に水素原子、置換していてもよい炭素数1～15、好ましくは炭素数1～10、さらに好ましくは炭素数1～7のアルキル基、置換していてもよい炭素数2～15、好ましくは炭素数2～10、さらに好ましくは炭素数2～7のアルケニル基、置換していてもよい炭素数2～15、好ましくは炭素数2～10、さらに好ましくは炭素数2～7のアルキニル基、置換していてもよい炭素数3～15、好ましくは炭素数3～10、さらに好ましくは炭素数3～7の環状アルキル基、又は置換していてもよい芳香族環を示し、また、このとき R_{18} と R_{19} は環を形成していてもよい。

m_4 、 m_5 は0～2の整数を示す。

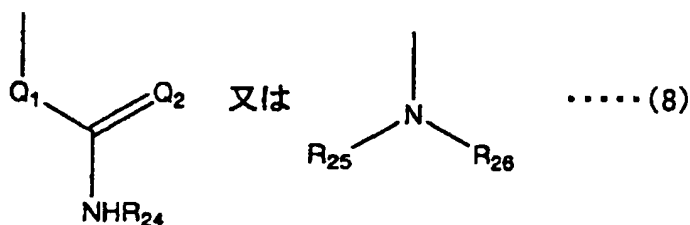
【0019】

R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} はそれぞれ独立に水素原子、置換していてもよい炭素数1～15、好ましくは炭素数1～10、さらに好ましくは炭素数1～7のアルキル基、置換していてもよい炭素数2～15、好ましくは炭素数2～10、さらに好ましくは炭素数2～7のアルケニル基、置換していてもよい炭素数2～15、好ましくは炭素数2～10、さらに好ましくは炭素数2～7のアルキニル基、又は置換していてもよい炭素数3～15、好ましくは炭素数3～10、さらに好ましくは炭素数3～7の環状アルキル基を示す。

z は置換していてもよい炭素数3～15、好ましくは炭素数3～10、さらに好ましくは炭素数3～7の環状アルキレン基、置換していてもよい単環若しくは多環式の複素芳香族環、置換していてもよい一部が飽和している多環式の複素芳香族環、置換していてもよい単環若しくは多環式の芳香族環、置換していてもよい一部が飽和している多環式の芳香族環、又は置換していてもよい複素環を示す。

Bは下記式(8)で表される基を示す。

【化17】



【0020】

式(8)中

Q_1 はS、O、又はNHを示し、 Q_2 はS、O、 NR_{27} を示す。

R_{24} 、 R_{25} はそれぞれ独立に水素原子、置換していてもよい炭素数1～15、好ましくは炭素数1～10、さらに好ましくは炭素数1～7のアルキル基、置換していてもよい炭素数2～15、好ましくは炭素数2～10、さらに好ましくは炭素数2～7のアルケニル基、置換していてもよい炭素数2～15、好ましくは炭素数2～10、さらに好ましくは炭素数2～7のアルキニル基、置換していてもよい炭素数3～15、好ましくは炭素数3～10、さらに好ましくは炭素数3～7の環状アルキル基、又は置換していてもよい芳香族環を示し、また、このとき R_{24} と R_{25} は環を形成していてもよい。

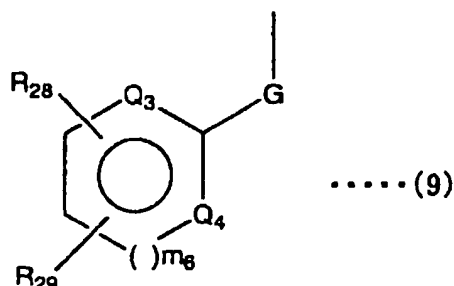
【0021】

換していてもよい炭素数 3～15、好ましくは炭素数 3～10、さらに好ましくは炭素数 3～7 の環状アルキル基、二重結合を 1～3 含む置換していてもよい炭素数 2～15、好ましくは炭素数 2～10、さらに好ましくは炭素数 2～7 のアルケニル基、又は三重結合を 1～3 含む置換していてもよい炭素数 2～15、好ましくは炭素数 2～10、さらに好ましくは炭素数 2～7 のアルキニル基を表し、また、 R_{25} と R_{26} は環を形成していてもよく、そのとき、場合により複素原子、環状アルキル基、芳香族環、複素芳香族環、複素環を介して結合して環を形成していてもよい。

【0022】

R_{25} 、 R_{26} は前述の X が CH_2 でない場合にはそれぞれ独立に水素原子、下記式 (9) で表される置換基、置換していてもよい炭素数 1～15、好ましくは炭素数 1～10、さらに好ましくは炭素数 1～7 のアルキル基、置換していてもよい炭素数 3～15、好ましくは炭素数 3～10、さらに好ましくは炭素数 3～7 の環状アルキル基、二重結合を 1～3 含む置換していてもよい炭素数 2～15、好ましくは炭素数 2～10、さらに好ましくは炭素数 2～7 のアルケニル基、又は三重結合を 1～3 含む置換していてもよい炭素数 2～15、好ましくは炭素数 2～10、さらに好ましくは炭素数 2～7 のアルキニル基を表し、また、 R_{25} と R_{26} は環を形成していてもよく、そのとき、場合により複素原子、環状アルキル基、芳香族環、複素芳香族環、複素環を介して結合して環を形成していてもよい。

【化 18】



【0023】

式 (9) 中

m_6 は 0 又は 1 であり、 $m_6=0$ のとき Q_3 は CH 又は N であり、 Q_4 は N、S、又は O であり、 $m_6=1$ のときは Q_3 、 Q_4 はそれぞれ独立に CH 又は N を示す。

G は置換していてもよい炭素数 1～15、好ましくは炭素数 1～10、さらに好ましくは炭素数 1～7 のアルキレン基、置換していてもよい炭素数 2～15、好ましくは炭素数 2～10、さらに好ましくは炭素数 2～7 のアルケニレン基を示す。

【0024】

R_{25} は環上に存在することのある窒素原子以外の任意の位置に置換される炭素数 1～15、好ましくは炭素数 1～10、さらに好ましくは炭素数 1～7 のアルキル基、置換していてもよい炭素数 2～15、好ましくは炭素数 2～10、さらに好ましくは炭素数 2～7 のアルケニル基、置換していてもよい炭素数 2～15、好ましくは炭素数 2～10、さらに好ましくは炭素数 2～7 のアルキニル基、アルコキシ基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、ヒドロキシアルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、アルキルアミノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基、飽和複素環、複素芳香族環、を示し、また、 $m_6=1$ であり Q_3 、 Q_4 が同時に CH である場合には水素原子でもよい。

【0025】

R_{25} は水素原子、又は R_{24} と同様の基を表し、G と結合し環を形成していてもよい。
また、一般式 (1) で示される化合物に存在することがある 1 個又は 2 個以上の不斉炭素が、1 個の場合には絶対配置 R 又は S で表される純粋な光学活性体、その任意な割合の混合物、ラセミ体、また、2 個以上の場合には光学的に純粋なジアステレオマー、そのラセミ体、或

【0026】

また、本明細書中で使用される語句は以下のように定義され、単独、又は組み合わせて使用される。

アルキル基とは直鎖、分岐鎖、或いは環状のいずれでもよい飽和の炭化水素基であり、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、ペンチル基、ネオペンチル基等が挙げられる。

アルケニル基とは、直鎖、分岐鎖、或いは環状のいずれかに二重結合を有する炭化水素基であり、例えばアリル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、イソブテニル基、シクロヘキセニル基等が挙げられる。

【0027】

アルキニル基とは、直鎖、分岐鎖、或いは環状のいずれかに三重結合を有する炭化水素基であり、例えばプロピニル基、1-ブチニル基等が挙げられる。

環状アルキル基とは環状の炭化水素基を表し、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等を表す。

【0028】

芳香族環とは炭化水素からなる芳香族環を意味し、単環である場合にはベンゼン環、多環式である場合には例えばナフタレン環、アントラセン環等が挙げられる。一部が飽和している多環式の芳香族環とは例えばジヒドロナフタレン環、テトラリン環、インダン環等が挙げられる。複素芳香族環とは環中に窒素原子、酸素原子、硫黄原子のいずれかの原子を1または2以上含むことある芳香族環を意味し、単環である場合には例えばピロール環、フラン環、チオフェン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、ピラジン環、イミダゾール環、ピラゾール環、オキサゾール環、チアゾール環、チアジアゾール環、オキサジアゾール環、トリアゾール環等が挙げられ、多環式である場合には例えばキノリン環、イソキノリン環、ベンズイミダゾール環、インダゾール環、ベンズチアゾール環、ベンズオキサゾール環、インドール環、ベンズフラン環、ベンズチオフェン環等が挙げられる。

【0029】

一部が飽和している多環式の複素芳香族環とは例えばテトラヒドロイソキノリン環、テトラヒドロキノリン環等が挙げられる。また複素環とは環中に窒素原子、酸素原子、硫黄原子のいずれかの原子を1または2以上含むことある飽和環を意味し、例えばピロリジン、ペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン等が挙げられる。

【0030】

アルキレン基とは二つの基を末端に接続する炭化水素基であり、例えばエチレン基、プロピレン基、イソプロピレン基、ブチレン基、イソブチレン基、2,2-ジメチルエチレン基等が挙げられる。

【0031】

アルケニレン基とはアルキレン中に二重結合を有する基であり、例えばプロペニレン基、2-ブテニレン基、1,3-ブタジエニレン基等が挙げられる。

アルキニレン基とはアルキレン基中に三重結合を有する基であり、例えばプロピニレン基、ブチニレン基等が挙げられる。

【0032】

Wにおける環状アルキレン基とは二つの基を任意の位置に接続する環状炭化水素基であり、例えばシクロプロピレン基、シクロペンチレン基、シクロヘキシレン基、テトラリニレン基等が挙げられ、芳香族環とは同様に二つの基を任意の位置に接続する芳香族環を示し、例えばフェニレン基、ナフタレニレン基等が挙げられ、複素芳香族環とは同様に二つの基を任意の位置に接続する複素芳香族環を示し、その際に用いられる複素芳香族環としてはピロール環、フラン環、チオフェン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピリダジン環、イミダゾール環、チアゾール環、オキサゾール環、トリアゾール環、キノリン環、イソキノリン環、ベンズイミダゾール環、ベンゾチアゾール環、ベンズオキサゾール環、インドール環、ベンゾフラン環、ベンズチオフェン環等が挙げられる。

Bが $R_{2.5}$ ($R_{2.6}$)N-で表され、 $R_{2.5}$ と $R_{2.6}$ が環を形成していてもよく、 $R_{2.5}$ と $R_{2.6}$ が直接結合してそれらが結合している窒素原子とともに形成している環は、例えばピロリジン環、ピペリジン環、ヘキサメチレンイミン環、ヘプタメチレンイミン環等を表し、 $R_{2.5}$ と $R_{2.6}$ が複素原子を介して結合してそれらが結合している窒素原子とともに環を形成している場合には、例えばモルホリン環、ピペラジン環等を表し、芳香族環を介して環を形成している場合には、例えばテトラヒドロイソキノリン環、テトラヒドロインドール環等が挙げられる。また、 $R_{2.5}$ 又は/及び $R_{2.6}$ が前記式(8)で表される基であって、その $R_{2.5}$ とGが環を形成している場合には、 $R_{2.5}$ 、 $R_{2.6}$ は例えばテトラリニル基、インダニル基、テトラヒドロキノリル基、テトラヒドロイソキノリル基等を表す。

【0034】

各置換基の表現中に含まれる「置換していてもよい」基とはヒドロキシル基、チオール基、ホルミル基、カルボキシル基、スルホニル基、アミノ基、アミド基、カルバモイル基、シアノ基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルアミノ基、アシルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルチオ基、アミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、メタンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、フェニル基等であり、アルコキシ基とは酸素原子を介してアルキル基が結合していることを表し、アシルアミノ基はアルキル基、又はフェニル基がカルボニル基を介してアミノ基に結合していることを表す。また、 A_1 及び A_2 における「置換していてもよい」基とは前述の基以外にアルキル基、ヒドロシアルキル基、アルコキシアルキル基、アミノアルキル基等も含めて表す。

【0035】

プロドラッグとは生体に投与された後、生化学的な代謝を受けて有効な薬剤になる前駆体物質を表わし、一般式(1)で示される化合物に含まれる複素環等の環状中Nや鎖状中Nに、適当な生体内で代謝されて脱離する基として、アルコキシカルボニル基、ジアルキルアミノスルホン基、アルキルスルホニル基、芳香族スルホニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、アルコキシメチル基を1個以上結合させた化合物を表す。

【0036】

また、薬理学的に許容される塩としては、例えば、トリフルオロ酢酸塩、塩酸塩、酢酸塩、硫酸塩、硝酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、グルクロン酸塩、テレフタル酸塩、リン酸塩などを挙げる事ができる。

【発明の効果】

【0037】

本発明による新規なアミン化合物又はその薬理学的に許容される塩、もしくはそのプロドラッグは新規なCXCR4拮抗剤を提供することができる。本発明の新規なCXCR4拮抗剤はCXCR4拮抗作用を有し、CXCR4拮抗作用に基づく、HIV等のウイルス感染症、リウマチ、又は癌転移等の疾患の治療、或いは予防薬として優れた効果を示す。

【発明の実施のための最良の形態】

【0038】

本発明の化合物は一般に用いられている有機化学反応によって製造することができる。以下にその製造法を添付図1～24に基づいて例示するが、本発明化合物の合成はこれらに限定されるものではない。

【0039】

製造法例1

製造法例1の反応工程図は図1に示した。

工程1-1

容易に入手できる化合物(I-1)を市販の2-イミダゾールカルボキシアリドと、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(I-2)を得る。

工程1-2

化合物(I-2)を市販のジ-t-ブチルジカルボネートと、適当な塩基、例えばトリエチルアミンと、適当な溶媒、例えばクロロホルム中で反応させて化合物(I-3)を得る。

【0041】

工程1-3

化合物(I-3)を適当な塩基、例えば水酸化ナトリウム水溶液と、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(I-4)を得る。

【0042】

工程1-4

容易に入手できる化合物(I-5)を市販のプロピオンアルデヒドと、適当な脱水剤、例えばオルトギ酸トリメチルと、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(I-6)を得る。

10

【0043】

工程1-5

化合物(I-6)を適当な酸、例えば塩化水素/ジオキサン溶液と、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて脱保護した後、化合物(I-4)と、適当な縮合剤、例えば市販の1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(以下WSCl)/1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(以下HOBt)と、適当な溶媒、例えばクロロホルム中で反応させて化合物(I-7)を得る。

【0044】

20

工程1-6

化合物(I-7)を適当な酸、例えば塩化水素/ジオキサン溶液と、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて脱保護し化合物(I-8)を得る。

【0045】

工程1-7

容易に入手できるアルデヒド A_2-CHO (A_2 は前述の通り)を化合物(I-8)と、適当な脱水剤、例えばオルトギ酸トリメチルと、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて一般式(1)の化合物である化合物(I-9)を得る。

【0046】

30

工程1-8

市販の化合物(I-10)を市販のプロピオンアルデヒドと、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(I-11)を得る。

【0047】

工程1-9

化合物(I-11)を、適当な還元剤、例えばヒドラジン1水和物と、適当な溶媒、例えばメタノール/テトラヒドロフラン(以下THF)中で反応させて化合物(I-12)を得る。

【0048】

工程1-10

化合物(I-12)を化合物(I-4)と、適当な縮合剤、例えば市販のPS-カルボジイミド/HOBtと、適当な溶媒、例えばDMF中で反応させて化合物(I-13)を得る。

40

【0049】

工程1-11

容易に入手できるアルデヒド A_2-CHO (A_2 は前述の通り)を化合物(I-13)と、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて一般式(1)の化合物(I-14)を得る。

【0050】

工程1-12

市販の化合物(I-15)を市販のジ-t-ブチルジカルボネートと、適当な塩基、例えばトリエチルアミンと、適当な溶媒、例えばクロロホルム中で反応させて化合物(I-16)を得る。

50

メチルと、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(I-15)を得る。

【0051】

工程1-13

化合物(I-15)を市販のベンジルオキシカルボニルクロライドと、適当な塩基、例えば水酸化ナトリウム水溶液と、適当な溶媒、例えばジオキサン中で反応させてベンジルオキシカルボニル(以下Cbz)保護体を得た後に、適当な還元剤、例えばヒドラジン1水和物と、適当な溶媒、例えばメタノール/THF中で反応させて化合物(I-16)を得る。

【0052】

工程1-14

化合物(I-16)を化合物(I-4)と、適当な縮合剤、例えば市販のWSCl/HOBtと、適当な溶媒、例えばクロロホルム中で反応させた後、適当な酸、例えば塩化水素/ジオキサン溶液と、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて脱保護し化合物(I-17)を得る。

【0053】

工程1-15

容易に入手できるアルデヒド A_2 -CHO(A_2 は前述の通り)を化合物(I-17)と、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させた後、適当な還元剤、例えば10%パラジウム-炭素と水素雰囲気下で、適当な溶媒、例えばエタノール中で反応させて脱保護し一般式(1)の化合物である化合物(I-18)を得る。

【0054】

製造法例2

製造法例2の反応工程図は図2に示した。

工程2-1

化合物(I-4)を適当な酸、例えば塩酸と、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて脱保護、エステル化し化合物(I-2)を得る。

【0055】

工程2-2

化合物(I-2)を市販の2-イミダゾールカルボキシアルデヒドと、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させた後、適当な塩基、例えば水酸化ナトリウム水溶液と、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(II-1)を得る。

【0056】

工程2-3

容易に入手できる化合物(II-2)を市販のイソブチルアルデヒドと、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(II-3)を得る。

【0057】

工程2-4

化合物(II-3)を適当な還元剤、例えば10%パラジウム-炭素と水素雰囲気下で、適当な溶媒、例えばエタノール中で反応させて脱保護した後、化合物(II-1)と、適当な縮合剤、例えば市販のジシクロヘキシルカルボジイミド(以下DCC)/HOBtと、適当な溶媒、例えばDMF中で反応させて一般式(1)の化合物である化合物(II-4)を得る。

【0058】

工程2-5

容易に入手できる化合物(II-5)を市販のプロピオンアルデヒドと、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(II-6)を得る。

【0059】

工程2-6

10

20

30

40

て脱保護した後、化合物(II-1)と、適当な縮合剤、例えばDCC/HOBtと、適当な溶媒、例えばDMF中で反応させて一般式(1)の化合物である化合物(II-7)を得る。

【0060】

工程2-7

化合物(I-12)をギ酸と、適当な溶媒、例えば無水酢酸/THF中で反応させた後、適当な還元剤、例えば水素化アルミニウムリチウムと、適当な溶媒、例えばTHF中で反応させて化合物(II-8)を得る。

【0061】

工程2-8

化合物(II-8)を化合物(II-1)と、適当な縮合剤、例えばDCC/HOBtと、適当な溶媒、例えばDMF中で反応させて一般式(1)の化合物である化合物(II-9)を得る。

10

【0062】

工程2-9

市販の化合物(II-10)を市販のプロピオンアルデヒドと、適当な脱水剤、例えばオルトギ酸トリメチルと、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(II-11)を得る。

【0063】

工程2-10

化合物(II-11)を適当な還元剤、例えば10%パラジウム-炭素と水素雰囲気下で、適当な溶媒、例えばエタノール中で反応させて脱保護した後、化合物(II-1)と、適当な縮合剤、例えばDCC/HOBtと、適当な溶媒、例えばDMF中で反応させて一般式(1)の化合物である化合物(II-12)を得る。

20

【0064】

製造法例3

製造法例3の反応工程図は図3に示した。

工程3-1

化合物(II-1)を化合物(I-5)と、適当な縮合剤、例えばDCC/HOBtと、適当な溶媒、例えばDMF中で反応させた後、適当な酸、例えば塩酸と、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて脱保護して化合物(III-1)を得る。

【0065】

30

工程3-2

化合物(III-1)を容易に入手できる R_{25} 、 R_{26} (R_{25} 、 R_{26} は前述の通り)に対応するアルデヒド又はケトンと、適当な脱水剤、例えばオルトギ酸トリメチルと、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばDMF中で反応させて一般式(1)の化合物である化合物(III-2)を得る。

【0066】

工程3-3

化合物(II-1)を市販の1-t-ブトキシカルボニル-ピペラジンと、適当な縮合剤、例えばWSC I/HOBtと、適当な溶媒、例えばDMF中で反応させた後、適当な酸、例えば塩酸と、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて脱保護して化合物(III-3)を得る。

40

【0067】

工程3-4

化合物(III-3)を容易に入手できる R_{13} (R_{13} は前述の通り)に対応するアルデヒド又はケトンと、適当な脱水剤、例えばオルトギ酸トリメチルと、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばDMF中で反応させて一般式(1)の化合物である化合物(III-4)を得る。

【0068】

製造法例4

製造法例4の反応工程図は図4に示した。

化合物(I-1)を適当な還元剤、例えば水素化アルミニウムリチウムと、適当な溶媒、例えばTHF中で反応させて化合物(IV-1)を得る。

【0069】

工程4-2

化合物(IV-1)を市販のN-カルボエトキシフタルイミドと、適当な塩基、例えば炭酸ナトリウムと、適当な溶媒、例えばTHF/水中で反応させて化合物(IV-2)を得る。

【0070】

工程4-3

化合物(IV-2)を適当な酸化剤、例えば二酸化マンガんと、適当な溶媒、例えばクロロホルム中で反応させて化合物(IV-3)を得る。

【0071】

工程4-4

化合物(I-12)を化合物(IV-3)と、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させた後、市販のジ-*t*-ブチルジカルボネートと、適当な塩基、例えばトリエチルアミンと、適当な溶媒、例えばDMF中で反応させて-*t*-ブトキシカルボニル(以下Boc)化し、適当な塩基、例えばメチルアミン水溶液と、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(IV-4)を得る。

【0072】

工程4-5

A₁、A₂が同一の場合には容易に入手できるアルデヒドA₁-CHOを、A₁、A₂が同一でない場合には容易に入手できるA₁-CHOとA₂-CHO(A₁、A₂は前述の通り)を別途逐次に化合物(IV-4)と、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させた後、適当な酸、例えば塩酸と、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて脱保護して一般式(1)の化合物である化合物(IV-5)を得る。

【0073】

工程4-6

化合物(I-6)を酸で脱保護して得られる化合物(IV-6)を化合物(IV-3)と、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させた後、市販のジ-*t*-ブチルジカルボネートと、適当な塩基、例えばトリエチルアミンと、適当な溶媒、例えばDMF中で反応させてBoc化し、適当な塩基、例えばメチルアミン水溶液と、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(IV-7)を得る。

【0074】

工程4-7

A₁、A₂が同一の場合には容易に入手できるアルデヒドA₁-CHOを、A₁、A₂が同一でない場合には容易に入手できるA₁-CHOとA₂-CHO(A₁、A₂は前述の通り)を別途逐次に化合物(IV-7)と、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させた後、適当な酸、例えば塩酸と、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて脱保護して一般式(1)の化合物である化合物(IV-8)を得る。

【0075】

工程4-8

市販の化合物(IV-9)を市販のN-カルボエトキシフタルイミドと、適当な塩基、例えば炭酸ナトリウムと、適当な溶媒、例えば水中で反応させて化合物(IV-10)を得る。

【0076】

工程4-9

化合物(IV-10)をクロロ硫酸と、適当な溶媒、例えばクロロホルム中で反応させて化合物(IV-11)を得る。

【0077】

工程4-10

化合物(IV-11)を五塩化リンと反応させて化合物(IV-12)を得る。

10

20

30

40

工程4-11

化合物(IV-12)を化合物(IV-6)と、適当な塩基、例えばトリエチルアミンと、適当な溶媒、例えばクロロホルム中で反応させた後、適当な還元剤、例えばメチルアミン水溶液と、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(IV-13)を得る。

【0079】

工程4-12

A₁、A₂が同一の場合には容易に入手できるアルデヒドA₁-CHOを、A₁、A₂が同一でない場合には容易に入手できるA₁-CHOとA₂-CHO(A₁、A₂は前述の通り)を別途逐次に化合物(IV-13)と、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて一般式(1)の化合物である化合物(IV-14)を得る。

10

【0080】

製造法例5

製造法例5の反応工程図は図5に示した。

工程5-1

化合物(I-4)をエステル化した後、適当な還元剤、例えば水素化アルミニウムリチウムと、適当な溶媒、例えばTHF中で反応させて化合物(V-1)を得る。

【0081】

工程5-2

化合物(V-1)を市販のメタンスルホニルクロリドと、適当な塩基、例えばジイソプロピルエチルアミンと、適当な溶媒、例えばジクロロメタン中で反応させて化合物(V-2)を得る。

20

【0082】

工程5-3

市販の化合物(V-3)を市販のプロピオンアルデヒドと、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(V-4)を得る。

【0083】

工程5-4

化合物(V-4)を化合物(V-1)と、適当な光延試薬、例えばトリフェニルホスフィン/ジエチルアゾジカルボキシレートと、適当な溶媒、例えばTHF中で反応させて化合物(V-5)を得る。

30

【0084】

工程5-5

化合物(V-5)を、適当な酸、例えば塩酸と、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて脱保護した後、容易に入手できるアルデヒドA₂-CHO(A₂は前述の通り)と、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて一般式(1)の化合物である化合物(V-6)を得る。

【0085】

工程5-6

市販の4-アミノメチル安息香酸をエステル化、プロピオンアルデヒドとの還元的縮合反応によって得た化合物(V-7)を、適当な還元剤、例えば水素化アルミニウムリチウムと、適当な溶媒、例えばTHF中で反応させて化合物(V-8)を得る。

40

【0086】

工程5-7

化合物(V-8)を化合物(V-2)と、適当な塩基、例えば炭酸カリウムと、適当な溶媒、例えばDMF中で反応させた後、適当な酸、例えば塩酸と、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて脱保護し、その後、容易に入手できるアルデヒドA₂-CHO(A₂は前述の通り)と、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて一般式(1)の化合物である化合物(V-9)を得る。

工程5-8

市販の化合物(V-10)を市販のプロピオンアルデヒドと、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(V-11)を得る。

【0088】

工程5-9

化合物(V-11)を化合物(V-2)と、適当な塩基、例えば炭酸カリウムと、適当な溶媒、例えばDMF中で反応させた後、適当な酸、例えば塩酸と、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて脱保護し、その後、容易に入手できるアルデヒド A_2 -CHO (A_2 は前述の通り)と、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて一般式(1)の化合物である化合物(V-12)を得る。

10

【0089】

工程5-10

市販の化合物(V-13)を市販のプロピオンアルデヒドと、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(V-14)を得る。

【0090】

工程5-11

化合物(V-14)を化合物(V-2)と、適当な塩基、例えば炭酸水素カリウムと、適当な溶媒、例えばジクロロメタン中で反応させた後、適当な酸、例えば塩酸と、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて脱保護し、その後、容易に入手できるアルデヒド A_2 -CHO (A_2 は前述の通り)と、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて一般式(1)の化合物である化合物(V-15)を得る。

20

【0091】

製造法例6

製造法例6の反応工程図は図6に示した。

工程6-1

市販の化合物(VI-1)を市販のジ-t-ブチルジカルボネートと、適当な塩基、例えばトリエチルアミンと、適当な溶媒、例えばジクロロメタン中で反応させて化合物(VI-2)を得る。

30

【0092】

工程6-2

市販の化合物(VI-3)を市販のプロピオンアルデヒドと、適当な脱水剤、例えばオルトギ酸トリメチルと、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(VI-4)を得る。

【0093】

工程6-3

化合物(VI-2)を化合物(VI-4)と、適当な縮合剤、例えばWSCl/HOBtと、適当な溶媒、例えばDMF中で反応させて化合物(VI-5)を得る。

【0094】

40

工程6-4

化合物(VI-5)を適当な酸、例えば塩酸と、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて脱保護した後、 A_1 、 A_2 が同一の場合には容易に入手できるアルデヒド A_1 -CHOを、 A_1 、 A_2 が同一でない場合には容易に入手できる A_1 -CHOと A_2 -CHO (A_1 、 A_2 は前述の通り)を別途逐次に、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて一般式(1)の化合物である化合物(VI-6)を得る。

【0095】

製造法例7

製造法

工程7-1

市販の化合物(VII-1)を、適当な酸化剤、例えばm-クロロ過安息香酸と、適当な溶媒、例えばジクロロメタン中で反応させて化合物(VII-2)を得る。

【0096】

工程7-2

化合物(VII-2)をトリフルオロ酢酸無水物と、適当な溶媒、例えばジクロロメタン中で反応させて化合物(VII-3)を得る。

【0097】

工程7-3

化合物(VII-3)を、適当な塩基、例えばナトリウムメトキシドと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(VII-4)を得る。

10

【0098】

工程7-4

化合物(VII-4)を、適当な酸化剤、例えば二酸化マンガンを、適当な溶媒、例えばクロロホルム中で反応させて原料アルデヒドA、 $-CHO$ (A、は前述の通り)である化合物(VII-5)を得る。

【0099】

工程7-5

市販の化合物(VII-6)を、エステル化して化合物(VII-7)を得る。

【0100】

20

工程7-6

化合物(VII-7)を、適当な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばエタノール/THFと反応させて化合物(VII-8)を得る。

【0101】

工程7-7

化合物(VII-8)を、適当な酸化剤、例えば二酸化マンガンを、適当な溶媒、例えばクロロホルム中で反応させて原料アルデヒドA、 $-CHO$ (A、は前述の通り)である化合物(VII-9)を得る。

【0102】

製造法例8

30

製造法例8の反応工程図は図8に示した。

工程8-1

化合物(VIII-1)を、プロドラッグ化試薬、例えばクロロギ酸エチルと、適当な塩基、例えばトリエチルアミンと、適当な溶媒、例えばクロロホルム中で反応させて一般式(1)の化合物でありプロドラッグである化合物(VIII-2)及び化合物(VIII-3)を得る。

【0103】

製造法例9

図9に製造法例9の反応工程図を示す。

工程9-1

化合物(IV-8)を容易に入手できるアルデヒド R_1-CHO (R_1 は前述の通り)と、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて一般式(1)の化合物である化合物(IX-1)を得る。

40

【0104】

製造法例10

図10に製造法例10の反応工程図を示す。

工程10-1

市販の化合物(I-5)を市販のシクロヘキサノンと、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(X-2)を得る。

【0105】

化合物(X-2)を市販のホルムアルデヒド水溶液と、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(X-3)を得る。

【0106】

工程10-3

化合物(X-3)を適当な酸、例えば塩化水素/ジオキサン溶液と、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて脱保護した後、化合物(II-1)と、適当な縮合剤、例えばWSCl/HOBtと、適当な溶媒、例えばDMF中で反応させて化合物(X-4)を得る。

【0107】

工程10-4

化合物(X-3)を適当な酸、例えば塩化水素/ジオキサン溶液と、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて脱保護した後、化合物(I-4)と、適当な縮合剤、例えばWSCl/HOBtと、適当な溶媒、例えばクロロホルム中で反応させて化合物(X-5)を得る。

10

【0108】

工程10-5

化合物(X-5)を適当な酸、例えば塩化水素/ジオキサン溶液と、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(X-6)を得る。

【0109】

工程10-6

化合物(X-6)を容易に入手できるアルデヒド A_2 -CHO(A_2 は前述の通り)と、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて一般式(1)の化合物である化合物(X-7)を得る。

20

【0110】

製造法例11

図11に製造法例11の反応工程図を示す。

工程11-1

化合物(IV-12)を化合物(I-5)と、適当な塩基、例えばトリエチルアミンと、適当な溶媒、例えばクロロホルム中で反応させた後、適当な塩基、例えばメチルアミンと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(XI-1)を得る。

【0111】

工程11-2

A_1 、 A_2 が同一の場合には容易に入手できるアルデヒド A_1 -CHOを、 A_1 、 A_2 が同一でない場合には容易に入手できるアルデヒド A_1 -CHOと A_2 -CHO(A_1 、 A_2 は前述の通り)を別途逐次に化合物(XI-1)と、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて一般式(1)の化合物である化合物(XI-2)を得る。

30

【0112】

工程11-3

一般式(1)の化合物である化合物(XI-2)を適当な酸、例えば塩化水素/ジオキサン溶液と、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて一般式(1)の化合物である化合物(XI-3)を得る。

【0113】

40

工程11-4

一般式(1)の化合物である化合物(XI-3)を容易に入手できる R_{25} 、 R_{26} (R_{25} 、 R_{26} は前述の通り)に対応するアルデヒド又はケトンと、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて一般式(1)の化合物である化合物(XI-4)を得る。

【0114】

工程11-5

化合物(I-6)を酸で脱保護して得られる化合物(IV-6)をホルミル化剤、例えばギ酸-無水酢酸混合物と適当な溶媒、例えばTHF中で反応させて化合物(XI-5)を得る。

工程11-6

化合物(XI-5)を適当な還元剤、例えば水素化アルミニウムリチウムと、適当な溶媒、例えばTHF中で反応させて化合物(XI-6)を得る。

【0116】

工程11-7

化合物(XI-6)を化合物(IV-12)と、適当な塩基、例えばトリエチルアミンと、適当な溶媒、例えばクロロホルム中で反応させた後、適当な還元剤、例えばメチルアミン水溶液と、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(XI-7)を得る。

【0117】

工程11-8

A₁、A₂が同一の場合には容易に入手できるアルデヒドA₁-CHOを、A₁、A₂が同一でない場合には容易に入手できるアルデヒドA₁-CHOとA₂-CHO (A₁、A₂は前述の通り)を別途逐次に化合物(XI-7)と、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて一般式(1)の化合物である化合物(XI-8)を得る。

【0118】

製造法例12

図12に製造法例12の反応工程図を示す。

工程12-1

容易に入手できる化合物(I-1)を市販のジ-*t*-ブチルジカーボネートと、適当な塩基、例えばトリエチルアミンと、適当な溶媒、例えばクロロホルム中で反応させて化合物(XII-1)を得る。

【0119】

工程12-2

化合物(XII-1)を適当な還元剤、例えば水素化アルミニウムリチウムと、適当な溶媒、例えばTHF中で反応させて化合物(XII-2)を得る。

【0120】

工程12-3

化合物(XII-2)を適当な酸化剤、例えば二酸化マンガんと、適当な溶媒例えばクロロホルム中で反応させて化合物(XII-3)を得る。

【0121】

工程12-4

化合物(XII-3)を化合物(II-2)と、適当な脱水剤、例えばオルトギ酸トリメチルと、適当な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(XII-4)を得る。

【0122】

工程12-5

化合物(XII-4)をホルムアルデヒド水溶液と、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(XII-5)を得る。

【0123】

工程12-6

化合物(XII-5)を適当な酸、例えば塩化水素/ジオキサン溶液と、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(XII-6)を得る。

【0124】

工程12-7

A₁、A₂が同一の場合には容易に入手できるアルデヒドA₁-CHOを、A₁、A₂が同一でない場合には容易に入手できるアルデヒドA₁-CHOとA₂-CHO (A₁、A₂は前述の通り)を別途逐次に化合物(XII-6)と、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて一般式(1)の化合物である化合物(XII-7)を得る。

【0125】

10

20

30

40

一般式(1)の化合物である化合物(XII-7)を適当な還元剤、例えば10%パラジウム-炭素と水素雰囲気下で、適当な溶媒、例えばエタノール中で反応させて一般式(1)の化合物である化合物(XII-8)を得る。

【0126】

工程12-9

一般式(1)の化合物である化合物(XII-8)を容易に入手できる R_{25} 、 R_{26} (R_{25} 、 R_{26} は前述の通り)に対応するアルデヒド又はケトンと、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて一般式(1)の化合物である化合物(XII-9)を得る。

【0127】

工程12-10

化合物(XI-6)を化合物(I-4)と、適当な縮合剤、例えばWSCl/HOBtと、適当な溶媒、例えばクロロホルム中で反応させて化合物(XII-10)を得る。

【0128】

工程12-11

化合物(XII-10)を適当な酸、例えば塩化水素/ジオキサン溶液と、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(XII-11)を得る。

【0129】

工程12-12

化合物(XII-11)を容易に入手できるアルデヒド A_2 -CHO(A_2 は前述の通り)と、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて一般式(1)の化合物である化合物(XII-12)を得る。

【0130】

製造法例13

図13に製造法例13の反応工程図を示す。

工程13-1

化合物(VI-1)を適当な酸化剤、例えば二酸化マンガんと、適当な溶媒、例えばジクロロメタン中で反応させて化合物(XIII-1)を得る。

【0131】

工程13-2

化合物(I-5)を市販の2-イミダゾールカルボキシアルデヒドと、適当な脱水剤、例えばオルトギ酸トリメチルと、適当な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(XIII-2)を得る。

【0132】

工程13-3

化合物(XIII-2)を市販の1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒドと、適当な酸、例えば酢酸と、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(XIII-3)を得る。

【0133】

工程13-4

化合物(XIII-3)を適当な酸、例えば塩酸と、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(XIII-4)を得る。

【0134】

工程13-5

化合物(XIII-4)を化合物(XIII-1)と、適当な脱水剤、例えばオルトギ酸トリメチルと、適当な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(XIII-5)を得る。

【0135】

工程13-6

10

20

30

40

トリメチルと、適当な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて一般式(1)の化合物である化合物(XIII-6)を得る。

【0136】

製造法例14

図14に製造法例14の反応工程図を示す。

工程14-1

化合物(I-6)を酸で脱保護して得られる化合物(IV-6)を化合物(XII-3)と、適当な脱水剤、例えばオルトギ酸トリメチルと、適当な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(XIV-1)を得る。

【0137】

工程14-2

化合物(XIV-1)をホルムアルデヒド水溶液と、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(XIV-2)を得る。

【0138】

工程14-3

化合物(XIV-2)を適当な酸、例えば塩化水素/ジオキサン溶液と反応させて脱保護した後、 A_1 、 A_2 が同一の場合には容易に入手できるアルデヒド A_1 -CHOを、 A_1 、 A_2 が同一でない場合には容易に入手できる A_1 -CHOと A_2 -CHO(A_1 、 A_2 は前述の通り)を別途逐次に、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて一般式(1)の化合物である化合物(XIV-3)を得る。

【0139】

製造法例15

図15に製造法例15の反応工程図を示す。

工程15-1

市販の化合物(VI-3)をジ-*t*-ブチル-ジカルボネートと、適当な塩基、例えば水酸化ナトリウム水溶液と、適当な溶媒、例えばジオキサン中で反応させて化合物(XV-1)を得る。

【0140】

工程15-2

化合物(XV-1)と化合物(I-12)を、適当な縮合剤、例えばWSC1と適当な溶媒、例えばクロロホルム中で反応させて化合物(XV-2)を得る。

【0141】

工程15-3

化合物(XV-2)を適当な酸、例えば塩化水素/ジオキサン溶液と反応させて脱保護した後、 A_1 、 A_2 が同一の場合には容易に入手できるアルデヒド A_1 -CHOを、 A_1 、 A_2 が同一でない場合には容易に入手できる A_1 -CHOと A_2 -CHOを(A_1 、 A_2 は前述の通り)を別途逐次に、適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムと適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて一般式(1)の化合物である化合物(XV-3)を得る。

【0142】

製造法例16

図16に製造法例16の反応工程図を示す。

工程16-1

市販の化合物(XVI-1)を適当な酸化剤、例えばメタクロロ過安息香酸と、適当な溶媒、例えばジクロロメタン中で反応させて化合物(XVI-2)を得る。

【0143】

工程16-2

化合物(XVI-2)をトリフルオロ酢酸無水物と、適当な溶媒、例えばジクロロメタン中で反応させて化合物(XVI-3)を得る。

【0144】

工程16-3

10

20

30

40

タノール中で反応させて化合物(XVI-4)を得る。

【0145】

工程16-4

化合物(XVI-4)を適当な酸化剤、例えば二酸化マンガんと、適当な溶媒、例えばクロロホルム中で反応させて原料アルデヒド A_1 -CHO(A_1 は前述の通り)である化合物(XVI-5)を得る。

【0146】

工程16-5

市販の化合物(XVI-6)を適当な酸化剤、例えばメタクロロ過安息香酸と、適当な溶媒、例えばジクロロメタン中で反応させて化合物(XVI-7)を得る。

10

【0147】

工程16-6

化合物(XVI-7)をトリフルオロ酢酸無水物と、適当な溶媒、例えばジクロロメタン中で反応させて化合物(XVI-8)を得る。

【0148】

工程16-7

化合物(XVI-8)を適当な塩基、例えばナトリウムメトキシドと、適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(XVI-9)を得る。

【0149】

工程16-8

化合物(XVI-9)を適当な酸化剤、例えば二酸化マンガんと、適当な溶媒、例えばクロロホルム中で反応させて原料アルデヒド A_1 -CHO(A_1 は前述の通り)である化合物(XVI-10)を得る。

20

【0150】

製造法例17

図17に製造法例17の反応工程図を示す。

工程17-1

容易に入手できる化合物(XVII-1)を5-t-ブトキシカルボニルアミノ吉草酸を、適当な縮合剤と触媒、例えばWSClとHOBtとともに適当な溶媒、例えばDMF中で反応させて化合物(XVII-2)を得る。

30

【0151】

工程17-2

化合物(XVII-2)を適当な酸、例えば塩酸の存在下で適当な溶媒、例えばメタノール中によって反応させ、続いてプロピオンアルデヒドと適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウム及び適当な脱水剤、例えばオルトギ酸トリメチルとともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(XVII-3)を得る。

【0152】

工程17-3

化合物(XVII-3)を適当な還元剤、例えば水素化アルミニウムリチウムと適当な溶媒、例えばTHF中で反応させ、続いて塩化p-トルエンスルホン酸及び適当な塩基、例えばトリエチルアミンとともに適当な溶媒、例えばジクロロメタン中で反応させて化合物(XVII-4)を得る。

40

【0153】

工程17-4

化合物(XVII-4)をフタルイミドカリウムと適当な溶媒、例えばDMF中で反応させ、続いて適当な塩基、例えばメチルアミンを適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(XVII-5)を得る。

【0154】

工程17-5

素化ホウ素ナトリウム及び適当な脱水剤、例えばオルトギ酸トリメチルとともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させ、続いて市販の1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒドと適当な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウム及び適当な脱水剤、例えばオルトギ酸トリメチル又は適当な酸触媒、例えば酢酸とともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて一般式(1)の化合物である化合物(XVII-6)を得る。

【0155】

製造法例18

図18に製造法例18の反応工程図を示す。

工程18-1

市販の化合物(XVIII-1)をN-ブロモスクシンイミド及び適当なラジカル発生剤、例えばアゾビスイソブチロニトリルとともに適当な溶媒、例えば四塩化炭素中で反応させて化合物(XVIII-2)を得る。

10

【0156】

工程18-2

化合物(XVIII-2)をフタルイミドカリウムとともに適当な溶媒、例えばDMF中で反応させて化合物(XVIII-3)を得る。

【0157】

工程18-3

化合物(XVIII-3)を適当な酸化剤、例えばメタククロ過安息香酸とともに適当な溶媒、例えばクロロホルム中で反応させて化合物(XVIII-4)を得る。

20

【0158】

工程18-4

化合物(XVIII-4)を適当な酸無水物、例えばトリフルオロ酢酸無水物とともに適当な溶媒、例えばジクロロメタン中で反応させ、続いて適当な塩基、例えば炭酸水素ナトリウムと適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(XVIII-5)を得る。

【0159】

工程18-5

化合物(XVIII-5)を適当な酸化剤、例えば二酸化マンガンとともに適当な溶媒、例えばクロロホルム中で反応させて化合物(XVIII-6)を得る。

【0160】

30

工程18-6

化合物(XVIII-6)をトリフェニルホスホニリデンアセトニトリルとともに適当な溶媒、例えばTHF中で反応させて化合物(XVIII-7)を得る。

【0161】

工程18-7

化合物(XVIII-7)を水素雰囲気下、適当な触媒、例えば水酸化パラジウム-炭素とともに適当な溶媒、例えばエタノール中で反応させて化合物(XVIII-8)を得る。

【0162】

工程18-8

化合物(XVIII-8)を適当な塩基、例えばメチルアミンとともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させ、続いてジ-t-ブチルジカルボネート及び適当な塩基、例えばトリエチルアミンとともに反応させてすることにより化合物(XVIII-9)を得る。

40

【0163】

工程18-9

化合物(XVIII-9)を適当な還元剤、例えば水素化アルミニウムリチウムとともに適当な溶媒、例えばTHF中で反応させ、続いてプロピオンアルデヒドと適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウム及び適当な脱水剤、例えばオルトギ酸トリメチルとともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(XVIII-10)を得る。

【0164】

化合物(XVIII-10)を適当な酸、例えば塩酸の存在下で適当な溶媒、例えばメタノール中によって反応させ、続いて市販の2-イミダゾールカルボキシアルデヒドと適当な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウム及び適当な脱水剤、例えばオルトギ酸トリメチルとともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させ、さらに続けて市販の1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒドと適当な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウム及び適当な脱水剤、適当な酸触媒、例えば酢酸とともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて一般式(1)の化合物である化合物(XVIII-11)を得る。

【0165】

工程18-11

市販の化合物4-ブロモブチロニトリルとトリフェニルホスフィンに適当な溶媒、例えばトルエン中で反応させて化合物(XVIII-12)を得る。

10

【0166】

工程18-12

前述の化合物(XVIII-6)と化合物(XVIII-12)に適当な塩基、例えばリチウムジイソプロピルアミドとともに適当な溶媒、例えばTHF中で反応させて化合物(XVIII-13)を得る。

【0167】

工程18-13

化合物(XVIII-13)に適当な塩基、例えばメチルアミンとともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させ、続いてジ-*t*-ブチルジカルボネート及び適当な塩基、例えばトリエチルアミンとともに反応させ、さらに続いて水素雰囲気下、適当な触媒、例えば水酸化パラジウムとともに適当な溶媒、例えばエタノール中で反応させて化合物(XVIII-14)を得る。

20

【0168】

工程18-14

化合物(XVIII-14)に適当な還元剤、例えば水素化アルミニウムリチウムとともに適当な溶媒、例えばTHF中で反応させ、続いてプロピオンアルデヒドと適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウム及び適当な脱水剤、例えばオルトギ酸トリメチルとともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(XVIII-15)を得る。

【0169】

工程18-15

化合物(XVIII-15)を適当な酸、例えば塩酸の存在下で適当な溶媒、例えばメタノール中によって反応させ、続いて市販の2-イミダゾールカルボキシアルデヒドと適当な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウム及び適当な脱水剤、例えばオルトギ酸トリメチルとともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させ、さらに続けて市販の1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒドと適当な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウム及び適当な脱水剤、適当な酸触媒、例えば酢酸とともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて一般式(1)の化合物である化合物(XVIII-16)を得る。

30

【0170】

製造法例19

図19に製造法例19の反応工程図を示す。

工程19-1

既知の化合物(XIX-1)をN-ブロモスクシンイミド及び適当なラジカル発生剤、例えばアゾビスイソブチロニトリルとともに適当な溶媒、例えば四塩化炭素中で反応させ、続いてフタルイミドカリウムとともに適当な溶媒、例えばDMF中で反応させて化合物(XIX-2)を得る。

40

【0171】

工程19-2

化合物(XIX-2)を適当な塩基、例えばメチルアミンとともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させ、続いてジ-*t*-ブチルジカルボネート及び適当な塩基、例えばトリエチルアミンとともに反応させ、さらに続いて適当な還元剤、例えば水素化アルミニウムリチウム

50

【0172】

工程19-3

化合物(XIX-3)を適当な酸化剤、例えば二酸化マンガンとともに適当な溶媒、例えばクロロホルム中で反応させ、続いてトリフェニルホスホラニリデン酢酸メチルとともに適当な溶媒、例えばTHF中で反応させて化合物(XIX-4)を得る。

【0173】

工程19-4

化合物(XIX-4)を水素雰囲気下、適当な触媒、例えばパラジウム-炭素とともに適当な溶媒、例えばクロロホルム-メタノール混合溶媒中で反応させ、続いて適当な還元剤、例えば水素化アルミニウムリチウムとともに適当な溶媒、例えばTHF中で反応させて化合物(XIX-5)を得る。

10

【0174】

工程19-5

化合物(XIX-5)を適当な酸化剤、例えばデスマーチンペルヨージナンとともに適当な溶媒、例えばジクロロメタン中で反応させ、続いてジプロピルアミンと適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウム及び適当な脱水剤、例えばオルトギ酸トリメチルとともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(XIX-6)を得る。

【0175】

工程19-6

化合物(XIX-6)を適当な酸触媒、例えば塩酸とともに適当な溶媒、例えばジオキサン中で反応させ、続いて市販の2-イミダゾールカルボキシアルデヒドと適当な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウム及び適当な脱水剤、例えばオルトギ酸トリメチルとともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(XIX-7)を得る。

20

【0176】

工程19-7

化合物(XIX-7)を市販の1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒドと適当な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウム及び適当な脱水剤、適当な酸触媒、例えば酢酸とともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて一般式(1)の化合物である化合物(XIX-8)を得る。

【0177】

30

製造法例20

図20に製造法例20の反応工程図を示す。

工程20-1

市販の化合物(XX-1)を適当な還元剤、例えば水素化アルミニウムリチウムとともに適当な溶媒、例えばTHF中で反応させて化合物(XX-2)を得る。

【0178】

工程20-2

化合物(XX-2)を塩化t-ブチルジメチルシリル及び適当な塩基、例えばイミダゾールとともに適当な溶媒、例えばDMF中で反応させて化合物(XX-3)を得る。

【0179】

40

工程20-3

化合物(XX-3)を適当な酸化剤、例えば二酸化マンガンとともに適当な溶媒、例えばクロロホルム中で反応させて化合物(XX-4)を得る。

【0180】

工程20-4

化合物(XX-4)をトリフェニルホスホラニリデン酢酸メチルとともに適当な溶媒、例えばTHF中で反応させて化合物(XX-5)を得る。

【0181】

工程20-5

媒、例えばベンゼン中で反応させて化合物 (XX-6) を得る。

【0182】

工程20-6

化合物 (XX-6) を適当な還元剤、例えば水素化アルミニウムリチウムとともに適当な溶媒、例えば THF 中で反応させて化合物 (XX-7) を得る。

【0183】

工程20-7

化合物 (XX-7) を適当な酸化剤、例えばデスマーチンペルヨージナンとともに適当な溶媒、例えばジクロロメタン中で反応させて化合物 (XX-8) を得る。

【0184】

工程20-8

化合物 (XX-8) をジプロピルアミンと適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウム及び適当な脱水剤、例えばオルトギ酸トリメチルとともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物 (XX-9) を得る。

【0185】

工程20-9

化合物 (XX-9) を適当な脱保護剤、例えばテトラブチルアンモニウムフルオライド (以下 TBAF) とともに適当な溶媒、例えば THF 中で反応させて化合物 (XX-10) を得る。

【0186】

工程20-10

化合物 (XX-10) をフタルイミドと適当な脱水剤、例えばトリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸ジエチルとともに適当な溶媒中で反応させて化合物 (XX-11) を得る。

【0187】

工程20-11

化合物 (XX-11) を適当な塩基、例えばメチルアミンとともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物 (XX-12) を得る。

【0188】

工程20-12

化合物 (XX-12) を市販の2-イミダゾールカルボキシアルデヒドと適当な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウム及び適当な脱水剤、例えばオルトギ酸トリメチルとともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させ、続いて市販の1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒドと適当な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウム及び適当な酸触媒、例えば酢酸とともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて一般式 (1) の化合物である化合物 (XX-13) を得る。

【0189】

工程20-13

塩化メトキシメチルトリフェニルホスホニウムと適当な塩基、例えばリチウムジイソプロピルアミドとともに適当な溶媒、例えば THF 中で反応させ、ここに前述の化合物 (XX-8) を加えて反応させて化合物 (XX-14) を得る。

【0190】

工程20-14

化合物 (XX-14) を適当な酸触媒、例えば酢酸とともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させ、続いてジプロピルアミンと適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウム及び適当な脱水剤、例えばオルトギ酸トリメチルとともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物 (XX-15) を得る。

【0191】

工程20-15

化合物 (XX-15) をフタルイミドと適当な脱水剤、例えばトリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸ジエチルとともに適当な溶媒中で反応させて化合物 (XX-16) を得る。

10

20

30

40

工程 20-16

化合物 (XX-16) を適当な塩基、例えばメチルアミンとともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物 (XX-17) を得る。

【 0 1 9 3 】

工程 20-17

化合物 (XX-17) を市販の 2-イミダゾールカルボキシアルデヒドと適当な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウム及び適当な脱水剤、例えばオルトギ酸トリメチルとともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させ、続いて市販の 1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒドと適当な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウム及び適当な脱水剤、例えばオルトギ酸トリメチル又は適当な酸触媒、例えば酢酸とともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて一般式 (1) の化合物である化合物 (XX-18) を得る。

10

【 0 1 9 4 】

製造法例 21

図 21 に製造法例 21 の反応工程図を示す。

工程 21-1

前述の化合物 (XVII-1) とヨードプロパンを適当な塩基、例えば炭酸カリウム存在下で適当な溶媒、例えば DMF 中で反応させて化合物 (XXI-1) を得る。

【 0 1 9 5 】

工程 21-2

化合物 (XXI-1) と 5-*t*-ブトキシカルボニルアミノ吉草酸を、適当な縮合剤と触媒、例えば WSCI と HOBt とともに適当な溶媒、例えば DMF 中で反応させて化合物 (XXI-2) を得る。

20

【 0 1 9 6 】

工程 21-3

化合物 (XXI-2) を適当な酸、例えば塩酸の存在下で適当な溶媒、例えばメタノール中によって反応させ、続いてプロピオンアルデヒドと適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウム及び必要に応じて適当な脱水剤、例えばオルトギ酸トリメチルとともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物 (XXI-3) を得る。

【 0 1 9 7 】

工程 21-4

化合物 (XXI-3) を適当な還元剤、例えば水素化アルミニウムリチウムと適当な溶媒、例えば THF 中で反応させて化合物 (XXI-4) を得る。

30

【 0 1 9 8 】

工程 21-5

化合物 (XXI-4) とフタルイミドを適当な脱水剤、例えばトリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸ジエチルとともに適当な溶媒中で反応させて化合物 (XXI-5) を得る。

【 0 1 9 9 】

工程 21-6

化合物 (XXI-5) を適当な塩基、例えばメチルアミンを適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物 (XXI-6) を得る。

【 0 2 0 0 】

40

工程 21-7

化合物 (XXI-6) を市販の 2-イミダゾールカルボキシアルデヒドと適当な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウム及び適当な脱水剤、例えばオルトギ酸トリメチルとともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて一般式 (1) の化合物である化合物 (XXI-7) を得る。

【 0 2 0 1 】

工程 21-8

化合物 (XXI-6) を市販の 2-イミダゾールカルボキシアルデヒドと適当な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウム及び適当な脱水剤、例えばオルトギ酸トリメチルとともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させ、続いて市販の 1-メチル-2-イミダゾールカルボキシ

ルトギ酸トリメチル又は適当な酸触媒、例えば酢酸とともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて一般式(1)の化合物である化合物(XXI-8)を得る。

【0202】

製造法例22

図22に製造法例22の反応工程図を示す。

工程22-1

市販の化合物(XXII-1)を塩化t-ブチルジフェニルシラン及び適当な塩基、例えばイミダゾールとともに適当な溶媒、例えばDMF中で反応することにより化合物(XXII-2)を得る。

【0203】

工程22-2

化合物(XXII-2)を適当な酸化剤、例えばN-メチルモルホリン-N-オキシドとテトラプロピルアンモニウムパールテネートとともに適当な溶媒、例えばジクロロメタン中で反応させることによって化合物(XXII-3)を得る。

【0204】

工程22-3

化合物(XXII-3)と化合物(XXII-4)を適当な塩基、例えばリチウムビストリメチルシリルアミドとともに適当な溶媒、例えばTHF中で反応させ、続いて塩化メタンスルホニルと適当な塩基、例えばトリエチルアミンとともに適当な溶媒中、例えばDMF中で反応させ、さらに続けて適当な強塩基、例えばDBUを反応させて化合物(XXII-5)を得る。

【0205】

工程22-4

化合物(XXII-5)を適当な還元剤、例えばK-セレクトライド(登録商標)とともに適当な溶媒、例えばTHF中で反応させて化合物(XXII-6)を得る。

【0206】

工程22-5

化合物(XXII-6)を適当な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウムと適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(XXII-7)を得る。

【0207】

工程22-6

化合物(XXII-7)をメトキシメチルクロライド及び適当な塩基、例えば水素化ナトリウムとともに適当な溶媒、例えばDMF中で反応させて化合物(XXII-8)を得る。

【0208】

工程22-7

化合物(XXII-8)を適当な脱保護剤、例えばTBAFとともに適当な溶媒、例えばTHF中で反応させ、続いて適当な酸化剤、例えばN-メチルモルホリン-N-オキシドとテトラプロピルアンモニウムパールテネートとともに適当な溶媒、例えばジクロロメタン中で反応させることによって化合物(XXII-9)を得る。

【0209】

工程22-8

化合物(XXII-9)をジプロピルアミン及び適当な還元剤、例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムとともに適当な溶媒、例えばジクロロエタン中で反応させて化合物(XXII-10)を得る。

【0210】

工程22-9

化合物(XXII-10)を適当なシアノ化剤、例えばシアニ化亜鉛及び適当な触媒、例えばテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムとともに適当な溶媒、例えばDMF中で反応させて化合物(XXII-11)を得る。

【0211】

工程22-10

媒、例えばTHF中で反応させて化合物(XXII-12)を得る。

【0212】

工程22-11

化合物(XXII-12)をカルボエトキシフタルイミド及び適当な塩基、例えば炭酸カリウムとともに適当な溶媒、例えばDMF中で反応させて化合物(XXII-13)を得る。

【0213】

工程22-12

化合物(XXII-13)を適当な酸触媒、例えば塩酸とともに適当な溶媒、例えばメタノール／ジオキサン混合溶媒中で反応させて化合物(XXII-14)を得る。

【0214】

工程22-13

化合物(XXII-14)を適当な塩基、例えばヒドラジン1水和物とともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(XXII-15)を得る。

【0215】

工程22-14

化合物(XXII-15)を市販の2-イミダゾールカルボキシアルデヒドと適当な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウム及び適当な脱水剤、例えばオルトギ酸トリメチルとともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(XXII-16)を得る。

【0216】

工程22-15

化合物(XXII-16)を市販の1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒドと適当な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウム及び適当な脱水剤、適当な酸触媒、例えば酢酸とともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて一般式(1)の化合物である化合物(XXII-17)を得る。

【0217】

製造法例23

図23に製造法例23の反応工程図を示す。

工程23-1

市販の化合物(XXIII-1)と1-ヨードプロパンを適当な塩基、例えば水素化ナトリウムとともに適当な溶媒、例えばDMF中で反応させて化合物(XXIII-2)を得る。

【0218】

工程23-2

化合物(XXIII-2)を適当な還元剤、例えば塩化第一スズ及び水素化ホウ素ナトリウムとともに適当な溶媒、例えばエタノール中で反応させて化合物(XXIII-3)を得る。

【0219】

工程23-3

化合物(XXIII-3)を5-t-ブトキシカルボニルアミノ吉草酸を、適当な縮合剤と触媒、例えばWSClとHOBtとともに適当な溶媒、例えばDMF中で反応させて化合物(XXIII-4)を得る。

【0220】

工程23-4

化合物(XXIII-4)を適当な酸、例えば塩酸の存在下で適当な溶媒、例えばメタノール中によって反応させ、続いてプロピオンアルデヒドと適当な還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウム及び適当な酸触媒、例えば酢酸とともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(XXIII-5)を得る。

【0221】

工程23-5

化合物(XXIII-5)を適当な還元剤、例えば水素化アルミニウムリチウムとともに適当な溶媒、例えばTHF中で反応させ、続いて市販の2-イミダゾールカルボキシアルデヒドと適当な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウム及び適当な脱水剤、例えばオルトギ酸トリメチルとともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させ、さらに続いて市販の1-メチル-2-

10

20

30

40

50

-イミダゾールカルボキシアルデヒドと適当な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウム及び適当な脱水剤、例えばオルトギ酸トリメチル又は適当な酸触媒、例えば酢酸とともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて一般式(1)の化合物である化合物(XXIII-6)を得る。

【0222】

製造法例24

図24に製造法例24の反応工程図を示す。

工程24-1

市販の化合物(XXIV-1)を適当な縮合剤と触媒、例えばWSCIとHOBtとともにメタノール中で反応させて化合物(XXIV-2)を得る。

【0223】

工程24-2

化合物(XXIV-2)をN-ブロモコハク酸イミド(以下NBS)及び適当なラジカル発生剤、例えばアゾビスイソブチロニトリルとともに適当な溶媒、例えば四塩化炭素中で反応させて化合物(XXIV-3)を得る。

【0224】

工程24-3

化合物(XXIV-3)をフタルイミドカリウムとともに適当な溶媒、例えばDMF中で反応させて化合物(XXIV-4)を得る。

【0225】

工程24-4

化合物(XXIV-4)を適当な塩基、例えばヒドラジン1水和物とともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させ、続いてジ-t-ブチルジカルボネート及び適当な塩基、例えばトリエチルアミンとともに反応させてすることにより化合物(XXIV-5)を得る。

【0226】

工程24-5

化合物(XXIV-5)を適当な塩基、例えば水酸化ナトリウム及び水とともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(XXIV-6)を得る。

【0227】

工程24-6

化合物(XXIV-6)を前述の化合物(IV-6)とともに適当な溶媒、例えばキシレン中で反応させて化合物(XXIV-7)を得る。

【0228】

工程24-7

化合物(XXIV-7)を適当な酸、例えば塩酸の存在下で適当な溶媒、例えばメタノール中によって反応させ、続いて市販の2-イミダゾールカルボキシアルデヒドと適当な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウム及び適当な脱水剤、例えばオルトギ酸トリメチルとともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて化合物(XXIV-8)を得る。

【0229】

工程24-8

化合物(XXIV-8)を市販の1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒドと適当な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウム及び適当な脱水剤、適当な酸触媒、例えば酢酸とともに適当な溶媒、例えばメタノール中で反応させて一般式(1)の化合物である化合物(XXIV-9)を得る。

【0230】

本発明のアミン化合物としては次の化合物を例示することができる。

4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]-N-(4-ジプロピルアミノブチル)ベンズアミド[化合物No. 1]、

4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]-N-(4-ジイソブチルアミノブチル)ベンズアミド[化合物No. 2]、

10

20

30

40

4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-アミノブチル)ベンズアミド[化合物No. 3]、

4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-シクロヘキシルアミノブチル)ベンズアミド[化合物No. 4]、

4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノブチル)ベンズアミド[化合物No. 5]、

【0231】

4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-[4-(2-メトキシベンジルアミノ)ブチル]ベンズアミド[化合物No. 6]、

4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(2-ジプロピルアミノエチル)ベンズアミド[化合物No. 7]、

4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(2-シクロヘキシルアミノエチル)ベンズアミド[化合物No. 8]、

4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-[4-(シクロヘキシルメチルアミノ)ブチル]ベンズアミド[化合物No. 9]、

4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-[4-(4-t-ブチル-ベンジルアミノ)ブチル]ベンズアミド[化合物No. 10]、

【0232】

4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-[4-(2-トリフルオロメチル)ベンジルアミノ]ブチル]ベンズアミド[化合物No. 11]、

4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-[4-(2-トリフルオロメトキシ)ベンジルアミノ]ブチル]ベンズアミド[化合物No. 12]、

4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-[4-(4-メチルスルファニル)ベンジルアミノ]ブチル]ベンズアミド[化合物No. 13]、

4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-[4-[(3-メチル-ピリジン-2-イルメチル)アミノ]ブチル]ベンズアミド[化合物No. 14]、

4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-ジプロピルアミノフェニル)ベンズアミド[化合物No. 15]、

【0233】

4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-[4-[ビス(3-メチルブチル)アミノ]ブチル]ベンズアミド[化合物No. 16]、

4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-ジメチルアミノブチル)ベンズアミド[化合物No. 17]、

4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-シクロヘブチルアミノブチル)ベンズアミド[化合物No. 18]、

4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド[化合物No. 19]、

N-(4-ジプロピルアミノブチル)-4-[[[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]メチル]ベンズアミド[化合物No. 20]、

【0234】

N-(4-ジプロピルアミノブチル)-4-[[[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(チアゾール-2-イルメチル)-アミノ]メチル]ベンズアミド[化合物No. 21]、

4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(3-ジプロピルアミノプロピル)ベンズアミド[化合物No. 22]、

4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(3-ジプロピルアミノ-2,2-ジメチルプロピル)ベンズアミド[化合物No. 23]、

4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-ジプロピルアミノブチル)ベンゼンスルホンアミド[化合物No. 24]、

N-(4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]ベンジル)-N',N'-ジプロピル

10

20

30

40

【0235】

N-(4-ジプロピルアミノブチル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)ベンズアミド[化合物No. 26]、
 N-(4-ジプロピルアミノブチル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)アミノ]メチル)ベンズアミド[化合物No. 27]、
 N-(4-ジプロピルアミノブチル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-((2R)-ピロリジン-2-イルメチル)-アミノ]メチル)ベンズアミド[化合物No. 28]、
 N-(4-ジプロピルアミノブチル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-((2S)-ピロリジン-2-イルメチル)-アミノ]メチル)ベンズアミド[化合物No. 29]、
 N-(4-ジプロピルアミノブチル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イルメチル)アミノ]メチル)ベンズアミド[化合物No. 30]、

10

【0236】

(4-([(ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)フェニル)-(4-ジプロピルアミノピペリジン-1-イル)メタノン[化合物No. 31]、
 (4-([(ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)フェニル)-(4-プロピル-ピペラジン-1-イル)-メタノン[化合物No. 32]、
 4-([(ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)-N-(3-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド[化合物No. 33]、
 4-([(ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)-N-(4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)フェニル)ベンズアミド[化合物No. 34]、
 [4-(4-([(ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)ベンジルオキシ)ベンジル]ジプロピルアミン[化合物No. 35]、

20

【0237】

4-([(ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)ナフタレン-1-カルボン酸(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)アミド[化合物No. 36]、
 (4-([(ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)フェニル)-[4-(1-プロピルブチル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン[化合物No. 37]、
 (4-([(ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)フェニル)-[4-シクロヘキシル-ピペラジン-1-イル]-メタノン[化合物No. 38]、
 (4-([(ビス(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)ベンジル)-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)アミン[化合物No. 39]、
 4-([(ビス(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)-N-(4-ジプロピルアミノブチル)ベンズアミド[化合物No. 40]、

30

【0238】

4-([(ビス(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド[化合物No. 41]、
 [4-(4-([(ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)ベンジルアミノ)ブチル]カルバミン酸ベンジルエステル[化合物No. 42]、
 (4-([(ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)ベンジル)-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)アミン[化合物No. 43]、
 (4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-(4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)ベンジル)アミン[化合物No. 44]、
 (4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-(4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(2H-ピラゾール-3-イルメチル)アミノ]メチル)ベンジル)アミン[化合物No. 45]、

40

【0239】

N-(4-ジプロピルアミノブチル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(6-メチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル)ベンズアミド[化合物No. 46]、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(イソキノリン-3-イルメチル)-アミノ]メチル)ベンズアミド[化合物No. 47]、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(ピリジン

50

ン-2-イルメチル)-アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No. 48]、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No. 49]、
 N-(4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジル)-N-メチル-N', N'-ジプロピルブタン-1,4-ジアミン[化合物No. 50]、

【0240】

N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(6-メチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド [化合物No. 51]、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(6-プロモピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド [化合物No. 52]、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(3-メチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド [化合物No. 53]、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(キノリン-4-イルメチル)-アミノ]メチル}ベンズアミド [化合物No. 54]、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(キノリン-2-イルメチル)-アミノ]メチル}ベンズアミド [化合物No. 55]、

【0241】

N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(5-メチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド [化合物No. 56]、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No. 57]、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(ピリジン-4-イルメチル)-アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No. 58]、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(3-エトキシピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No. 59]、
 [4-(4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジルオキシ)ブチル]ジプロピルアミン[化合物No. 60]、

【0242】

N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No. 61]、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(2-メチルチアゾール-4-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド [化合物No. 62]、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(イソキノリン-1-イルメチル)-アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No. 63]、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No. 64]

、
 4-({[ビス[1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]アミノ]メチル)-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド[化合物No. 65]、

【0243】

4-{[ビス(1-メタンスルホニル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド[化合物No. 66]、
 2-({[4-(4-ジプロピルアミノメチルフェニルカルバモイル)ベンジル]-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ}メチル)イミダゾール-1-カルボン酸エチルエステル[化合物No. 67]、
 4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-N-メチルベンズアミド[化合物No. 68]、
 N,N-ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-N',N'-ジプロピルノナン-1,9-ジアミン[化合物No. 69]、
 N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(キノリン-

10

20

30

40

50

3-イルメチル}-アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No. 70]、

【0244】

N-(4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-4-ジプロピルアミノメチルベンズアミド[化合物No. 71]、

N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(8-ヒドロキシキノリン-2-イルメチル)-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No. 72]、

N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(5-メチルピラジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No. 73]、

N-(4-ジプロピルアミノブチル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(5-メチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No. 74]、

N-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(5-メチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジル)-N', N'-ジプロピルブタン-1,4-ジアミン[化合物No. 75]、

【0245】

N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(5-メチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No. 76]、

4-{[ビス(5-メチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド[化合物No. 77]、

N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(4-メチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No. 78]、

{2-[4-(4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジルオキシ)フェニル]エチル}ジプロピルアミン[化合物No. 79]、

[4-(4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジルオキシメチル)ベンジル]ジプロピルアミン[化合物No. 80]、

【0246】

N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-([1,2,3]チアジアゾール-4-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No. 81]、

4-{[(1-ジメチルスルファモイル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド[化合物No. 82]、

2-([4-(4-ジプロピルアミノメチルフェニルカルバモイル)ベンジル]-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル)イミダゾール-1-カルボン酸ジメチルアミド[化合物No. 83]、

4-{[ビス(1-ジメチルスルファモイル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド[化合物No. 84]、

N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(ピラジン-2-イルメチル)-アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No. 85]、

【0247】

N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No. 86]、

4-(4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンゾイル)-(2-ジプロピルアミノエチル)ピペラジン[化合物No. 87]、

N-(4-シクロヘキシルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No. 88]、

4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-シクロヘキシルアミノメチルフェニル)ベンズアミド[化合物No. 89]、

N-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジル)-N', N'-ジプロピルブタン-1,4-ジアミン[化合物No. 90]、

【0248】

N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1-エチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No. 91]

10

20

30

40

50

N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-プロピル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No. 92]、

N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-[1-(2-メトキシメトキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No. 93]、

N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-([1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No. 94]、

4-[[ビス(1-ヘキシルオキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド[化合物No. 95]、

【0249】

4-[[ビス(1-ヘブチルオキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド[化合物No. 96]、

4-[[ビス(1-ブトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド[化合物No. 97]、

N-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジル)-N'-メチル-N', N'-ジプロピルブタン-1, 4-ジアミン[化合物No. 98]、4-[[ビス-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-N-[4-(シクロヘキシル-メチル-アミノ)-ブチル]-ベンズアミド[化合物No. 99]、

N-[4-(シクロヘキシル-メチル-アミノ)-ブチル]-4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンズアミド[化合物No. 100]、

【0250】

4-[(3,5-ジメチル-ピリジン-2-イルメチル)-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-N-(4-ジプロピルアミノメチル-フェニル)-ベンズアミド[化合物No. 101]、

N-(4-ジプロピルアミノメチル-フェニル)-4-[(5-エチル-ピリジン-2-イルメチル)-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンズアミド[化合物No. 102]、

N-(4-シクロヘキシルアミノ-ブチル)-4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホンアミド[化合物No. 103]、

N-シクロヘキシル-N'-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-N'-メチル-ブタン-1, 4-ジアミン[化合物No. 104]、

N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホンアミド[化合物No. 105]、

【0251】

N-(4-ジイソブチルアミノ-ブチル)-4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホンアミド[化合物No. 106]、

4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-N-(4-イソブチルアミノ-ブチル)-ベンゼンスルホンアミド[化合物No. 107]、

4-[[ビス-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]メチル}-N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-N-メチルベンズアミド[化合物No. 108]、

N-[4-(シクロヘキシル-メチル-アミノ)-ブチル]-4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホンアミド[化合物No. 109]、

2-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンジル)-アミノ]-エタノール[化合物No. 110]、

10

20

30

40

4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-N-(4-[(3-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-ブチル)-ベンゼンスルホンアミド [化合物No. 111]、

N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-N-メチル-ベンズアミド [化合物No. 112]、

N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド [化合物No. 113]、

N-(4-ジ-n-プロピルアミノメチル-フェニル)-4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンズアミド [化合物No. 114]、

[4-(6-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]メチル)-ベンズイミダゾール-2-イル)ブチル]ジプロピルアミン [化合物No. 115]、

【0253】

N-(4-[(イミダゾール-2-イルメチル)-([1,2,4]トリアゾール-3-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンジル)-N-メチル-N',N'-ジプロピルブタン-1,4-ジアミン [化合物No. 116]、

N-メチル-N-(4-[(1-メチル-イミダゾール-2-イルメチル)-([1,2,4]トリアゾール-3-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンジル)-N',N'-ジプロピル-ブタン-1,4-ジアミン [化合物No. 117]、

N-(4-ジプロピルアミノメチルベンジル)-N'-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-N'-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン [化合物No. 118]、

N-(4-ジプロピルアミノメチルベンジル)-N'-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-N-メチル-N'-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)ブタン-1,4-ジアミン [化合物No. 119]、

[3-(6-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-キノリン-2-イル)-プロピル]-ジプロピルアミン [化合物No. 120]、

【0254】

[3-(5-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-プロピル]-ジプロピル-アミン [化合物No. 121]、

2-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-6-(3-ジプロピルアミノプロピル)ナフタレン [化合物No. 122]、

N-(4-ジ-n-プロピルアミノメチル-フェニル)-4-[(1-メチル-イミダゾール-2-イルメチル)-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンズアミド [化合物No. 123]、

[5-(6-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-キノリン-2-イル)-ペンチル]-ジプロピルアミン [化合物No. 124]、

2-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-6-(4-ジプロピルアミノブチル)ナフタレン [化合物No. 125]、

【0255】

[4-(6-[(ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル]-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ブチル]ジプロピルアミン [化合物No. 126]、

[4-(6-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ブチル]ジプロピルアミン [化合物No. 127]、

[4-(5-[(イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-1-メトキシ-インダン-2-イル)-ブチル]-ジプロピルアミン [化合物No. 128]、

[4-(5-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ブチル]ジプロピルアミン [化合物No. 129]、

2-(4-ジ-n-プロピルアミノ-ブチル)-5-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-メチル-N'-ジプロピル-ブタン-1,4-ジアミン [化合物No. 130]、

10

20

30

40

50

30],

【0256】

N-(4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-N-メチル-N', N'-ジプロピル-ブタン-1, 4-ジアミン[化合物No. 131],

N-(4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-チアゾール-2-イルメチル)-N-メチル-N', N'-ジプロピル-ブタン-1, 4-ジアミン[化合物No. 132],

5-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ピリジン-2-カルボン酸(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-アミド[化合物No. 133] 10

5-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ピラジン-2-カルボン酸(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-アミド[化合物No. 134],

[3-(5-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-1H-インドール-2-イル)-プロピル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 135]

【0257】

2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-5-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-インダン-1-オン[化合物No. 136], 20

2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-5-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-インデン-1-オン[化合物No. 137],

3-アミノ-2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-5-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-インデン-1-オン[化合物No. 138]

[4-(6-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンゾチアゾール-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 139]

[3-(6-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルスルファニル)-プロピル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 140], 30

【0258】

[3-(5-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-1H-インデン-2-イル)-プロピル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 141],

[3-(5-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンゾフラン-2-イル)-プロピル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 142],

2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-5-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-2, 3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン[化合物No. 143],

2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-6-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-1, 1-ジオキソ-1, 2-ジヒドロ-1λ⁶-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-オン[化合物No. 144], 40

[4-(6-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-1, 1-ジオキソ-1H-1λ⁶-ベンゾ[e][1, 2]チアジン-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 145],

【0259】

2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-6-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-1, 2-ジヒドロ-インダゾール-3-オン[化合物No. 146],

[4-(6-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)- 50

アミノ}-メチル}-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 147]、

[4-(6-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-キノリン-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 148]、

[4-(6-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-キノキサリン-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 149]、

3-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-7-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-クロメン-2-オン[化合物No. 150]、

【0260】

(3-ジプロピルアミノメチル-フェニル)-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-フェニル)-メタノン[化合物No. 151]、

3-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-8-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2,5-ジオン[化合物No. 152]、

3-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-7-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2,5-ジオン[化合物No. 153]、

2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-6-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン[化合物No. 154]、

N-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-チオフエン-2-イルメチル)-N-メチル-N',N'-ジプロピル-ブタン-1,4-ジアミン[化合物No. 155]、

【0261】

[4-(6-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-キナゾリン-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 156]、

[4-(6-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-クロマン-2-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 157]、

[4-(7-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-クロマン-3-イル)-ブチル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 158]、

3-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-7-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-クロメン-4-オン[化合物No. 159]、

2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-7-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-イソキノリン-4-オン[化合物No. 160]、

【0262】

2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-7-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-1-オン[化合物No. 161]、

2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-7-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-2,5-ジヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-1-オン[化合物No. 162]、

6-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-カルボン酸 (2-ジプロピルアミノ-エチル)-アミド[化合物No. 163]、

2-ジプロピルアミノ-5-[(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンジル)-メチル-アミノ]-吉草酸[化合物No. 164]

、

ール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-メチル-アミノ]-吉草酸[化合物No. 165]
],

【0263】

[4-(5-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-1H-インデン-2-イル)-ブチル]-ジプロピルアミン[化合物No. 166]、
[4-(5-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-1H-インドール-2-イル)-ブチル]-ジプロピルアミン[化合物No. 167]、
[4-(5-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ブチル]-ジプロピルアミン[化合物No. 168]、

10

[4-(5-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンゾフラン-2-イル)-ブチル]-ジプロピルアミン[化合物No. 169]、
[4-(5-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンゾオキサゾール-2-イル)-ブチル]-ジプロピルアミン[化合物No. 170]
],

【0264】

[4-(5-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンズチアゾール-2-イル)-ブチル]-ジプロピルアミン[化合物No. 171]
。

【0265】

20

本発明は前記化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とするCXCR4拮抗剤に関する。

本発明におけるCXCR4拮抗剤又はその塩はウイルス性疾患、たとえばエイズなどの治療又は予防、或いは癌治療、リウマチなどの治療又はその予防に用いられる。

【0266】

薬理学的に許容される塩とは、前述の(1)式で示されるアミン化合物と塩を形成できるものであって薬理学的に許容されるものであればいかなるものでもよい。例えば、トリフルオロ酢酸塩、塩酸塩、酢酸塩、硫酸塩、硝酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、グルクロン酸塩、テレフタル酸塩、リン酸塩などを挙げることができる。また、これらの化合物は場合により水和物、又は溶媒和物を形成していてもよい。

30

【0267】

また、一般式(1)で示される化合物に存在することがある1個又は2個以上の不斉炭素が、1個の場合には絶対配置R又はSで表される純粋な光学活性体、その任意な割合の混合物、ラセミ体、また、2個以上の場合には光学的に純粋なジアステレオマー、そのラセミ体、或いはそれらの任意比率での組み合わせが存在するがそのいずれであってもよい。

【0268】

一般式(1)で示される本発明化合物又はその薬理学的に許容される塩類を有効成分とする医薬製剤としては、通常、それ自体公知の薬理学上許容される担体、賦形剤、希釈剤、増量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、矯味剤、溶解補助剤、その他添加剤、具体的には水、植物油、エタノール又はベンジルアルコールのようなアルコール、グリコール、グリセロールトリアセテート、ゼラチン、ラクトース、でんぷん等の炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カリウム、タルク、ラノリン、ワセリン、マクロゴール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、等を混合して、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、座剤、注射剤、点眼剤、液剤、トロージ剤、エアゾール剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等の形態により経口、又は非経口的に投与することができる。投与量は疾患の種類、程度、投与する化合物及び投与経路、患者の年齢、性別、体重により変わりえるが経口投与の場合、通常、成人一人

40

50

に1~5000mgを投与することが好ましい。

【実施例】

【0269】

次に実施例を示して本発明のCXCR4拮抗剤の製法について具体的に説明する。以下、特に標記のない場合の試薬類は当業者が容易に入手可能な市販品(例えば東京化成社(東京)製、関東化学社(東京)製等)を用いている。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで使用するシリカゲルは破砕状シリカゲル、球状シリカゲル、化学修飾されたシリカゲル(例えばメルク社製、関東化学社製、富士シリシア社製等)を用いている。また、溶媒は必要に応じて蒸留して使用している。

【0270】

製造例1: 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]-N-(4-ジプロピルアミノブチル)ベンズアミド[化合物No.1]の合成

【0271】

実施例1-1: 4-[N-Boc-N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル]安息香酸の合成
市販のプロモメチル安息香酸メチルエステル(アルドリッチ社製)10.0gをDMF 100mlに溶解し、フタルイミドカリウム(東京化成社製)9.70gを加えて室温で1.5時間撹拌した。反応終了後、濃縮し、水を加えてクロロホルムで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去して白色固体12.9gを得た。このうちの7.56gをメタノール100mlに溶解し、ヒドラジン1水和物(ナカライテスク社製)6.25mlを加えて60℃で1.5時間撹拌した。反応終了後、析出した固体を濾別し、溶媒を留去した。ここに水を加えてクロロホルムで抽出し、0.3mol/l水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。ここにメタノール120ml及び2-イミダゾールカルボキシアルデヒド(アルドリッチ社製)2.35gを加えて室温で2日間撹拌した。反応終了後析出している固体を濾取した。液層は濃縮乾固した後に無水メタノール30mlを加えて洗浄し、固体を濾別した。この固体と先に濾取した固体を併せてメタノール86mlに懸濁し、水素化ホウ素ナトリウム1.42gを氷冷下に加えた。これを室温で1時間撹拌し、溶媒を留去した。水を加えた後にクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に減圧濃縮、乾燥を行い無色粘稠液体4.32gを得た。このうち4.28gをDMF65mlに溶解し、ジ-t-ブチルジカルボネート8.90mlを加えて室温で1時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムに溶解し飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、THF43ml、メタノール43ml及び1mol/l水酸化ナトリウム水溶液43mlを加えて室温で14時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、水5mlを加えて注意深く1mol/l塩酸を加えて酸析物を濾取、乾燥することにより標記の化合物4.87gを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=332[M+H]⁺

【0272】

実施例1-2: N,N-ジプロピルブタン-1,4-ジアミンの合成

N-(4-アミノブチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル(東京化成社製)500mgをメタノール10mlに溶解し、プロピオンアルデヒド(東京化成社製)0.418ml、シアノ水素化ホウ素ナトリウム404mg及びオルトギ酸トリメチル1.60gを加えて室温で12時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムを加えて蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濃縮乾固、乾燥した後にメタノール4.0ml、及び4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液4.0mlを加えて室温で2時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去した後にジオキサンを加えて残渣を洗浄し、標記の化合物の塩酸塩654mgを得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=173[M+H]⁺

【0273】

実施例1-3: 4-[[N-Boc-N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]-N-(4-ジプロピルアミノブチル)ベンズアミドの合成

実施例1-2で得られた化合物203mgをDMF 5.0ml、クロロホルム5.0mlに溶解し、トリエチルアミン0.274ml、WSC1塩酸塩202mg、HAP-2000-1及び実施例1-1で得られた化合物462mgを加

10

20

30

40

50

えて室温で23時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムを加えて水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)で精製し、標記の化合物168mgを無色泡状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z = 486 [M+H]^+$

【0274】

実施例1-4: 4-{[N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-ジプロピルアミノブチル)ベンズアミドの合成

実施例1-3で得られた化合物117mgをメタノール1.2mlに溶解し、4mol/l 塩化水素/ジオキサン溶液1.2mlを加えて室温で5時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後、水に溶解し、固相抽出カラム(セップパック(登録商標)、tC18、ウォーターズ社製)で精製し、標記の化合物の塩酸塩118mgを白色固体として得た。

【0275】

MS(FAB, Pos.): $m/z = 386 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.89$ (6H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.54 – 1.62 (2H, m), 1.61 – 1.83 (6H, m), 2.93 – 3.01 (4H, m), 3.00 – 3.01 (2H, m), 3.30 (2H, dd, $J = 6.1, 12.3\text{Hz}$), 4.37 (2H, s), 4.52 (2H, s), 7.62 – 7.64 (4H, m), 7.92 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.71 (1H, d, $J = 4.4\text{Hz}$).

【0276】

実施例1-5: 4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-ジプロピルアミノブチル)ベンズアミド[化合物No. 1]の合成

実施例1-4で得られた化合物24.0mgをクロロホルムに懸濁し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した後メタノール0.5mlに溶解し、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド4.60mg及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム4.60mgを加え、酢酸によってpHを5に調整して室温で19時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムに懸濁した後1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。クロロホルムに溶解し、メタンスルホン酸12.6 μ lを加え、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)によって精製し、標記の化合物のメタンスルホン酸塩21.9mgを白色固体として得た。

【0277】

MS(FAB, Pos.): $m/z = 486 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.89$ (6H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.50 – 1.69 (8H, m), 2.94 – 3.01 (4H, m), 3.04 – 3.13 (2H, m), 3.24 – 3.32 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.08 (4H, s), 7.43 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.62 (4H, s), 7.77 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.51 (1H, t, $J = 5.8\text{Hz}$), 8.99 (1H, brs).

【0278】

製造例2: 4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-ジイソブチルアミノブチル)ベンズアミド[化合物No. 2]の合成

【0279】

実施例2-1: 4-(1H-イミダゾール-2-イルメチルアミノメチル)安息香酸メチルエステルの合成

実施例1-1で得られた化合物2.01gを10%塩化水素/メタノール溶液20mlに溶解し、室温で23時間攪拌した。反応終了後、濃縮し、クロロホルムに懸濁した後1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去、減圧乾燥することにより標記の化合物0.80gを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z = 246 [M+H]^+$

【0280】

実施例2-2: 4-[N,N-ビス(イミダゾール-2-イルメチル)アミノメチル]安息香酸の合成

実施例2-1で合成した化合物800mgをメタノール32mlに溶解し、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド345mg及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム307mgを加えた後に酢酸を加えpHを5に調整し、室温で23時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)で精製し、標記の化合物0.80gを白色固体として得た。

し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。これをメタノール10ml及び1mol/l水酸化ナトリウム水溶液10mlに溶解し、室温で2時間半撹拌した。反応終了後、有機溶媒分を留去し、1mol/l塩酸を加えてpHを6とした。クロロホルムで水層を洗浄し、濃縮して水を除いた後に、メタノールを加え、不溶分を濾過により除去後メタノールを留去し、減圧濃縮して標記の化合物1.05gを得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=312[M+H]^+$

1H -NMR(500MHz, DMSO- d_6): $\delta=3.70(2H, s), 3.90(4H, s), 7.32(4H, s), 7.52(2H, d, J=8.2Hz), 7.86(2H, d, J=8.2Hz)$.

【0281】

実施例2-3: N-ベンジルオキシカルボニル-N', N'-1,4-ジアミノブタンの合成

ケミカルファーマシューティカルブレタン(Chem. Pharm. Bull.)第32巻、3428頁(1984)に記載の方法により合成したN-ベンジルオキシカルボニル-1,4-ジアミノブタン200mgをメタノール6.0mlに溶解し、ジイソブチルアルデヒド197 μ l、シアノ水素化ホウ素ナトリウム136mgを加えた後、酢酸によってpHを5付近に調整して室温で14時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムに懸濁した後1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製し、標記の化合物125mgを無色液体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=335[M+H]^+$

【0282】

実施例2-4: 4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-ジイソブチルアミノブチル)ベンズアミド[化合物No.2]の合成

実施例2-3で得られた化合物125mgをエタノール7.5mlに溶解し、10%パラジウム-炭素63.0mgを加えて室温水素雰囲気下で1時間撹拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、溶媒を留去、ジクロロメタンで共沸して脱保護体を得た。これをDMF3.5mlに溶解し、DCC 84.9mg、HOBt 55.6mg及び実施例2-2で得られた化合物128mgを加えて室温で17時間撹拌した。反応終了後、デカンテーションによって不溶物を除き、溶媒を留去した。クロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層に塩酸を加えて分液し、水層に水酸化ナトリウム水溶液を加えてpHを11に調整した。クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)によって精製し塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩54.5mgを白色固体として得た。

【0283】

MS(FAB, Pos.): $m/z=494[M+H]^+$

1H -NMR(500MHz, DMSO- d_6): $\delta=0.96(6H, d, J=6.8Hz), 0.98(6H, d, J=6.8Hz), 1.51-1.69(2H, m), 1.67-1.75(2H, m), 2.05(2H, sept., J=6.8Hz), 2.82-2.96(4H, m), 3.08-3.13(2H, m), 3.25-3.33(2H, m), 3.71(2H, s), 4.13(4H, s), 7.54(2H, d, J=8.1Hz), 7.61(4H, s), 7.78(2H, d, J=8.1Hz), 8.59(1H, brs), 8.97(1H, br)$.

【0284】

製造例3: 4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-アミノブチル)ベンズアミド[化合物No.3]の合成

【0285】

実施例3-1: 4-{[N,N-ビス(イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(Bocアミノブチル)ベンズアミドの合成

実施例2-2で得られた化合物406mg及びN-(4-アミノブチル)カルバミン酸 t-ブチルエステル(東京化成)206mgをDMF12mlに溶解し、WSC1塩酸塩410mgを加えて6.5時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムに溶解した後、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製し、標記の化合物22.0mgを無色油状物として得た。

10

20

30

40

50

MS(FAB, Pos.): $m/z=482$ [M+H]⁺

【0286】

実施例3-2: 4-([ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)-N-(4-アミノブチル)ベンズアミド[化合物No. 3]の合成

実施例3-1で得られた化合物22.0mgをメタノール0.2mlに溶解し、4mol/l 塩化水素/ジオキサン溶液0.22mlを加えて室温で30分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し減圧乾燥後、クロロホルムに懸濁した。これを1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、減圧乾燥することにより標記の化合物3 2.5mgを得た。

【0287】

MS(FAB, Pos.): $m/z=382$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 2.73-2.81(2H, m), 3.24-3.30(2H, m), 3.71(2H, s), 4.14(4H, s), 7.53(2H, d, J=8.2Hz), 7.60(4H, s), 7.67(2H, d, J=8.2Hz), 7.93(3H, brs), 8.59(1H, t, J=5.6Hz), 14.8 (3H, brs).

【0288】

製造例4: 4-([ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)-N-(4-シクロヘキシルアミノブチル)ベンズアミド[化合物No. 4]

【0289】

実施例4-1: 4-([ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)-N-(4-シクロヘキシルアミノブチル)ベンズアミド[化合物No. 4]の合成

実施例3-2で得られた化合物28.8mgをメタノール0.5mlに溶解し、シクロヘキサノン 8.80 μ l及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム4.40mgを加え、酢酸でpHを5付近に調整して室温で16時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムに溶解して1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。ここに1mol/l塩酸を加えて目的物を抽出し、水層を減圧濃縮した。残渣を固相抽出カラム(ボンドエルト(登録商標)C18(パリアン社製)、200mg)によって精製し、標記の化合物の塩酸塩 17.6mgを白色固体として得た。

【0290】

MS(FAB, Pos.): $m/z=463$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 1.03-1.14(1H, m), 1.16-1.33(4H, m), 1.54-1.69(5H, m), 1.70-1.80(2H, m), 1.98-2.06(2H, m), 2.85-2.97(3H, m), 3.23-3.31(2H, m), 3.69(2H, s), 4.11(4H, s), 7.45(2H, d, J=8.4Hz), 7.58(4H, s), 7.76(2H, d, J=8.4Hz), 8.48(1H, brs), 8.72(1H, br).

【0291】

製造例5: 4-([ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)-N-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノブチル)ベンズアミド[化合物No. 5]の合成

【0292】

実施例5-1: 4-([ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)-N-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノブチル)ベンズアミド[化合物No. 5]の合成

実施例2-2で得られた化合物413mgとN-ベンジルオキシカルボニル-L-4-ジアミノブタン247mgを無水DMF8.0mlに溶解し、WSCl塩酸塩234mg、HOBt 165mgを加えて室温で14時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。クロロホルムに溶解し、1mol/l塩酸、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)によって精製し塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩23.0mgを白色固体として得た。

【0293】

MS(FAB, Pos.): $m/z=516$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 1.40-1.50(4H, m), 2.99(2H, dd, J=6.3, 12.4Hz), 3.22(2H, dd, J=6.1, 12.6Hz), 3.71(2H, s), 4.12(4H, s), 4.99(2H, s), 7.27-7.37(6H, m), 7.50(2H, d, J=8.3Hz), 7.61(4H, s), 7.76(2H, dd, J=8.3Hz), 8.44(1H, t, J=5.6Hz).

【0294】

製造例6: 4-([ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)-N-[4-(2-メトキシベ

10

20

30

40

50

ンジルアミノ)ブチル]ベンズアミド[化合物No.6]の合成

【0295】

実施例6-1: 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]-N-[4-(2-メトキシベンジルアミノ)ブチル]ベンズアミド[化合物No.6]の合成

実施例3-2で得られた化合物63.9mgを無水メタノール1.3mlに溶解し、2-メトキシベンズアルデヒド(東京化成社製)0.0350ml、オルトギ酸トリメチル(東京化成社製)0.0560mlを加えて室温で30分間攪拌した。そこへ水素化ホウ素ナトリウム19.3mgを加え、室温で15分間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。水を加えてクロロホルムで抽出した。飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、塩酸処理した。残渣を固相抽出カラム(セップパック(登録商標)、tC18、ウォーターズ社製)によって精製し、標記の化合物の塩酸塩6.80mgを白色固体として得た。

【0296】

MS(FAB, Pos.): m/z=502[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 1.53-1.57(2H, m), 1.64-1.69(2H, m), 2.92(2H, br), 3.25(2H, dd, J=6.7, 12.5Hz), 3.71(2H, s), 3.83(2H, s), 4.06-4.08(2H, m), 4.10(4H, s), 6.99(1H, dt, J=1.1, 7.5Hz), 7.09(1H, d, J=7.6Hz), 7.40-7.46(2H, m), 7.52(2H, d, J=8.4Hz), 7.60(4H, s), 7.77(2H, d, J=8.4Hz), 8.53(1H, t, J=5.5Hz), 8.81(2H, br).

【0297】

製造例7: 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]-N-(2-ジプロピルアミノエチル)ベンズアミド[化合物No.7]の合成

【0298】

実施例7-1: モノ-N-Boc-エチレンジアミンの合成

エチレンジアミン(関東化学社製)5.01gをクロロホルム 100mlに溶解し、これにトリエチルアミン13.9mlを加え、ジ-t-ブチルジカルボネート2.27gのクロロホルム溶液 5.0mlを滴下した。室温で4時間攪拌後、減圧下で溶媒を留去して、残渣を酢酸エチルに溶解した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、水で洗浄、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下で溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)により精製し、標記の化合物1.09gを淡黄色液体として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=161[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 1.37(9H, s), 2.49-2.54(2H, m), 2.90(2H, q, J=6.1Hz), 6.74(1H, brs).

【0299】

実施例7-2: 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]-N-(2-N-Boc-アミノエチル)ベンズアミドの合成

実施例2-2で得られた化合物342mg、DCC 227mg、HOBt 149mgをDMF 3.0mlに溶解して10分攪拌した。これに実施例7-1で得られた化合物160mgのDMF溶液 2.0mlを滴下し、室温で14時間攪拌した。反応終了後減圧下で溶媒を留去して、残渣を0.2mol/l塩酸に溶解してクロロホルムで洗浄した。水層に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下で溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、標記の化合物334mgを淡黄色固体として得た。

【0300】

MS(FAB, Pos.): m/z=454[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 1.37(9H, s), 3.09(2H, q, J=6.3Hz), 3.28(2H, q, J=6.3Hz), 3.56(2H, s), 3.58(4H, s), 6.90-6.92(2H, m), 7.06(2H, br), 7.48(2H, d, J=8.2Hz), 7.78(2H, d, J=8.1Hz), 8.41(1H, t, J=5.4Hz).

【0301】

実施例7-3: 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]-N-(2-ジプロピルアミノエチル)ベンズアミド[化合物No.7]の合成

実施例7-2で得られた化合物165mgをメタノール 1.7mlに溶解し、これに4mol/l塩化水素／ジオキサン溶液0.83mlを加えて室温で1時間攪拌した。反応終了後減圧下で溶媒を留去し、真空乾燥した。これをメタノール4.0mlに溶解し、これにオルトギ酸トリメチル165 μ l、酢酸 200 μ l、プロピオンアルデヒド 78.0 μ l、シアノ水素化ホウ素ナトリウム 68.6mgを加え、室温で23時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、1mol/l塩酸を加えて目的物を水層に移し、クロロホルムで洗浄した。再び1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下で溶媒を留去し、真空乾燥して塩酸処理することにより標記化合物の塩酸塩110mgを白色固体として得た。

10

【0302】

MS(FAB, Pos.): m/z=438[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 0.89(6H, t, J=7.3Hz), 1.69(4H, sext., J=7.3Hz), 3.04-3.08(4H, m), 3.23(2H, m), 3.49-3.66(2H, m), 3.72(2H, s), 4.14(4H, s), 7.54(2H, d, J=8.4Hz), 7.60(4H, s), 7.83(2H, d, J=8.2Hz), 8.97(1H, brs), 10.40(1H, br).

【0303】

製造例8: 4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(2-シクロヘキシルアミノエチル)ベンズアミド[化合物No.8]の合成

【0304】

実施例8-1: 4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(2-シクロヘキシルアミノエチル)ベンズアミド[化合物No.8]の合成

20

実施例7-2で得られた化合物165mgをメタノール 1.7mlに溶解し、これに4mol/l塩化水素／ジオキサン溶液0.83mlを加えて室温で1時間攪拌した。反応終了後減圧下で溶媒を留去し、真空乾燥して粗生成物を得た。これをメタノール4.0mlに溶解し、これにオルトギ酸トリメチル165 μ l、酢酸 200 μ l、シクロヘキサノン 75.0 μ l、シアノ水素化ホウ素ナトリウム68.6mgを加え、室温で23時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、1mol/l塩酸を加えて目的物を水層に移し、クロロホルムで洗浄した。再び1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下で溶媒を留去し、真空乾燥して塩酸処理することにより標記化合物の塩酸塩116.0mgを白色固体として得た。

30

【0305】

MS(FAB, Pos.) m/z=436[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 1.08-1.35(6H, m), 1.59(2H, d, J=12.7Hz), 1.75(2H, d, J=12.7Hz), 2.04(2H, d, J=10.2Hz), 3.00-3.09(3H, m), 3.59(2H, q, J=5.9Hz), 3.72(2H, s), 4.14(4H, s), 7.53(2H, d, J=8.2Hz), 7.61(4H, s), 7.86(2H, d, J=8.4Hz), 8.90(1H, t, J=5.9Hz), 9.07(1H, brs).

【0306】

製造例9: 4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-[4-(シクロヘキシルメチルアミノ)ブチル]ベンズアミド[化合物No.9]の合成

【0307】

実施例9-1: 4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-[4-(シクロヘキシルメチルアミノ)ブチル]ベンズアミド[化合物No.9]の合成

40

実施例3-2で得られた化合物50.6mgを無水メタノール2.0mlに溶解し、シクロヘキサノールボキシアルデヒド(東京化成社製)0.0240ml、オルトギ酸トリメチル0.0430mlを加えて室温で30分間攪拌した。そこへ水素化ホウ素ナトリウム14.8mgを加え、室温で15分間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。クロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、塩酸処理した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム／メタノール／水)によって精製し、標記の化合物の塩酸塩42.0mgを白色固体として得た。

【0308】

50

MS(FAB, Pos.): $m/z=478$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 0.88-0.95(2H, m), 1.04-1.23(3H, m), 1.51-1.57(2H, m), 1.60-1.69(6H, m), 1.75(2H, d, J=12.4Hz), 2.69-2.73(2H, m), 2.88(2H, br), 3.24-3.28(2H, m), 3.71(2H, s), 4.12(4H, s), 7.53(2H, d, J=8.2Hz), 7.61(4H, s), 7.78(2H, d, J=8.4Hz), 8.55(2H, t, J=5.5Hz), 8.59(2H, br).

【0309】

製造例10: 4-[(ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル]-N-[4-(4-*t*-ブチルベンジルアミノ)ブチル]ベンズアミド[化合物No. 10]の合成

【0310】

実施例10-1: 4-[(ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル]-N-[4-(4-*t*-ブチルベンジルアミノ)ブチル]ベンズアミド[化合物No. 10]の合成 10

実施例3-2で得られた化合物50.6mgを無水メタノール2.0mlに溶解し、4-*t*-ブチルベンズアルデヒド(東京化成社製)0.0330ml、オルトギ酸トリメチル0.0430mlを加えて室温で30分間攪拌した。そこへ水素化ホウ素ナトリウム14.8mgを加え、室温で15分間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。クロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、塩酸処理した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)によって精製し、標記の化合物の塩酸塩42.0mgを白色固体として得た。

【0311】

MS(FAB, Pos.): $m/z=528$ [M+H]⁺

20

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 1.28(9H, s), 1.53-1.56(2H, m), 1.67(2H, m), 2.91(2H, br), 3.25(2H, d, J=6.3Hz), 3.71(2H, s), 4.07(2H, t, J=5.5Hz), 4.11(4H, s), 7.45(4H, d, J=2.1Hz), 7.52(8.2Hz), 7.60(4H, s), 7.77(2H, d, J=8.2Hz), 8.53(1H, t, J=5.6Hz), 9.08(1H, br).

【0312】

製造例11: 4-[(ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル]-N-[4-(2-トリフルオロメチル)ベンジルアミノ]ブチル]ベンズアミド[化合物No. 11]の合成

【0313】

実施例11-1: 4-[(ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル]-N-[4-(2-トリフルオロメチル)ベンジルアミノ]ブチル]ベンズアミド[化合物No. 11]の合成

実施例3-2で得られた化合物50.6mgを無水メタノール2.0mlに溶解し、2-トリフルオロメチルベンズアルデヒド(東京化成社製)0.0260ml、オルトギ酸トリメチル0.0430mlを加えて室温で30分間攪拌した。そこへ水素化ホウ素ナトリウム14.8mgを加え、室温で15分間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。クロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、塩酸処理した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)によって精製し、標記の化合物の塩酸塩57.1mgを白色固体として得た。 30

MS(FAB, Pos.): $m/z=540$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆+D₂O): δ = 1.57-1.60(2H, m), 1.69-1.70(2H, m), 3.07(2H, t, J=7.6Hz), 3.28(2H, t, J=6.8Hz), 3.74(2H, s), 4.10(4H, s), 4.30(2H, s), 7.45(2H, d, J=8.3Hz), 7.57(4H, s), 7.67-7.85(6H, m). 40

【0314】

製造例12: 4-[(ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル]-N-[4-(2-トリフルオロメトキシ)ベンジルアミノ]ブチル]ベンズアミド[化合物No. 12]の合成

【0315】

実施例12-1: 4-[(ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル]-N-[4-(2-トリフルオロメトキシ)ベンジルアミノ]ブチル]ベンズアミド[化合物No. 12]の合成

実施例3-2で得られた化合物50.6mgを無水メタノール2.0mlに溶解し、2-トリフルオロメトキシベンズアルデヒド(アボカド社製)0.0290ml、オルトギ酸トリメチル0.0430mlを加えて室温で30分間攪拌した。そこへ水素化ホウ素ナトリウム14.8mgを加え、室温で15分間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。クロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液 50

、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、塩酸処理した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)によって精製し、標記の化合物の塩酸塩39.7mgを白色固体として得た。

【0316】

MS(FAB, Pos.): $m/z=556$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 1.55-1.57(2H, m), 1.68-1.70(2H, m), 2.99(2H, br), 3.26(2H, d, J=6.0Hz), 3.71(2H, s), 4.10(4H, s), 4.20(2H, s), 7.45-7.53(4H, m), 7.56-7.59(1H, m), 7.77-7.82(3H, m), 8.53(1H, t, J=5.5Hz), 9.24(2H, br).

【0317】

製造例13: 4-[(ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル]-N-[4-(4-メチルスルファニルベンジルアミノ)ブチル]ベンズアミド[化合物No. 13]の合成

10

【0318】

実施例13-1: 4-[(ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル]-N-[4-(4-メチルスルファニルベンジルアミノ)ブチル]ベンズアミド[化合物No. 13]の合成

実施例3-2で得られた化合物50.6mgを無水メタノール2.0mlに溶解し、4-メチルチオベンズアルデヒド(東京化成社製)0.0270ml、オルトギ酸トリメチル0.0430mlを加えて室温で30分間攪拌した。そこへ水素化ホウ素ナトリウム14.8mgを加え、室温で15分間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。クロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、塩酸処理した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)によって精製し、標記の化合物の塩酸塩64.0mgを白色固体として得た。

20

【0319】

MS(FAB, Pos.): $m/z=518$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 1.50-1.59(2H, m), 1.61-1.70(2H, m), 2.48(3H, s), 2.88(2H, br), 3.24(2H, d, J=5.8Hz), 3.71(2H, s), 4.07(2H, m), 4.11(4H, s), 7.29(2H, d, J=8.4Hz), 7.46(2H, d, J=8.4Hz), 7.52(2H, d, J=8.2Hz), 7.60(4H, s), 7.77(2H, d, J=8.4Hz), 8.52(1H, t, J=5.5Hz), 9.09(2H, br).

【0320】

製造例14: 4-[(ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル]-N-{4-[(3-メチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]ブチル}ベンズアミド[化合物No. 14]の合成

30

【0321】

実施例14-1: 4-[(ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル]-N-{4-[(3-メチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]ブチル}ベンズアミド[化合物No. 14]の合成

実施例3-2で得られた化合物50.6mgを無水メタノール2.0mlに溶解し、3-メチルピリジン-2-カルボキシアルデヒド24.2mg、オルトギ酸トリメチル0.0430mlを加えて室温で30分間攪拌した。そこへ水素化ホウ素ナトリウム14.8mgを加え、室温で15分間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。クロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、塩酸処理した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)によって精製し、標記の化合物の塩酸塩59.3mgを白色固体として得た。

40

【0322】

MS(FAB, Pos.): $m/z=487$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 1.56-1.61(2H, m), 1.73-1.75(2H, m), 2.29(3H, s), 3.03-3.06(2H, m), 3.27(2H, dd, J=6.3, 12.4Hz), 3.71(2H, s), 4.12(4H, s), 4.33(2H, t, J=5.8Hz), 7.34-7.36(1H, m), 7.54(2H, d, J=8.2Hz), 7.61(4H, s), 7.70(1H, d, J=7.8Hz), 7.78(2H, d, J=8.2Hz), 8.45(1H, d, J=3.7Hz), 8.55(1H, t, J=5.5Hz), 9.13(2H, br), 12.68(3H, br).

【0323】

製造例15: 4-[(ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル]-N-(4-ジプロピルアミノフェニル)ベンズアミド[化合物No. 15]の合成

.....

50

実施例15-1: N,N-ジプロピル-N'-Boc-1,4-フェニレンジアミンの合成

N-Boc-1,4-フェニレンジアミン(フルカ社製)589mgを無水メタノール2.0mlに溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム533mg、オルトギ酸トリメチル774 μ l、プロピオンアルデヒド510 μ lを加えて室温窒素雰囲気下で一晩攪拌した。反応終了後、溶媒を留去、クロロホルムに溶解し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)により精製し、標記の化合物863mgを赤褐色液体として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=292[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ = 0.90(6H, t, J=7.6Hz), 1.50(9H, s), 1.57(4H, sext., J=7.6Hz), 3.18(4H, t, J=7.6Hz), 6.22(1H, brs), 6.58(2H, d, J=9.0Hz), 7.15(2H, br).

【0325】

実施例15-2: 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]-N-(4-ジプロピルアミノフェニル)ベンズアミド[化合物No.15]の合成

実施例2-2で得られた化合物300mgをDMF 10mlに溶解し、DCC 298mg、HOBt 195mg及び実施例15-1で得られた化合物185mgを加え室温で一晩攪拌した。反応終了後溶媒を留去、クロロホルムに溶解し、1mol/l塩酸を加えて分液した。水層に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性にした後、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣を塩酸処理後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)により精製し、標記の化合物の塩酸塩96.4mgを白色固体として得た。

【0326】

MS(FAB, Pos.): m/z=486[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 0.83(6H, t, J=6.9Hz), 1.12-1.30(2H, m), 1.66(2H, brs), 3.44(4H, m), 3.76(2H, s), 4.16(4H, s), 7.62(6H, brs), 7.79(2H, brs), 7.94(2H, d, J=7.6Hz), 7.99(2H, brs), 10.6(1H, brs), 12.7(1H, brs), 14.8(1H, brs).

【0327】

製造例16: 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]-N-{4-[ビス(3-メチルブチル)アミノ]ブチル}ベンズアミド[化合物No.16]の合成

【0328】

実施例16-1: 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]-N-{4-[ビス(3-メチルブチル)アミノ]ブチル}ベンズアミド[化合物No.16]の合成

実施例3-2で得られた化合物 30.0mgをメタノール0.6mlに溶解し、これにオルトギ酸トリメチル30.0 μ l、酢酸 30.0 μ l、イソ吉草酸アルデヒド(東京化成社製)25.3 μ l、シアノ水素化ホウ素ナトリウム 14.9mgを加え、室温で3時間攪拌した。

反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、1mol/l塩酸を加えて目的物を水層に移し、クロロホルムで洗浄した。再び1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下で溶媒を留去し、真空乾燥して塩酸処理することにより標記の化合物の塩酸塩21.8mgを白色固体として得た。

【0329】

MS(FAB, Pos.): m/z=522[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 0.87(12H, d, J=6.1Hz), 1.46-1.60(8H, m), 1.67(2H, br), 2.98-3.04(6H, m), 3.28(2H, d, J=5.8Hz), 3.71(2H, s), 4.13(4H, s), 7.54(2H, d, J=8.1Hz), 7.61(4H, s), 7.79(2H, d, J=8.2Hz), 8.57(1H, t, J=5.8Hz), 10.23(1H, brs).

【0330】

製造例17: 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]-N-(4-ジメチルアミノブチル)ベンズアミド[化合物No.17]の合成

実施例17-1: 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]-N-(4-ジメチルアミノブチル)ベンズアミド[化合物No. 17]の合成

実施例3-2で得られた化合物27.7mgを無水メタノール1.1mlに溶解し、36%ホルムアルデヒド水溶液(関東化学社製)0.0160ml、シアノ水素化ホウ素ナトリウム13.2mgを加え、酢酸でpHを5に調整した。室温で22時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。クロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、塩酸処理した。残渣を固相抽出カラム(セップパック(登録商標) 1 tC18, ウォーターズ社製)によって精製し、標記の化合物の塩酸塩16.4mgを白色固体として得た。

【0332】

MS(FAB, Pos.): m/z=410[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ=1.51-1.54(2H, m), 1.65(2H, m), 2.73(6H, d, J=4.9Hz), 3.03-3.04(2H, m), 3.26(2H, d, J=5.6Hz), 3.72(2H, s), 4.08(4H, s), 7.51(2H, d, J=8.5Hz), 7.59(4H, s), 7.77(2H, d, J=8.3Hz), 8.52(1H, t, J=5.5Hz).

【0333】

製造例18: 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]-N-(4-シクロヘプチルアミノブチル)ベンズアミド[化合物No. 18]の合成

【0334】

実施例18-1: 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]-N-(4-シクロヘプチルアミノブチル)ベンズアミド[化合物No. 18]の合成

実施例3-2で得られた化合物30.0mgをメタノール0.6mlに溶解し、これにオルトギ酸トリメチル30.0μl、酢酸30.0μl、シクロヘプタノン(メルク社製)18.7μl、シアノ水素化ホウ素ナトリウム14.9mgを加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、1mol/l塩酸を加えて目的物を水層に移し、クロロホルムで洗浄した。再び1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下で溶媒を留去し、真空乾燥して塩酸処理することにより標記の化合物の塩酸塩32.2mgを白色固体として得た。

【0335】

MS(FAB, Pos.): m/z=478[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ=1.29-1.66(14H, m), 2.00-2.03(2H, m), 2.88(2H, br), 3.06-3.12(1H, m), 3.26(2H, d, J=6.1Hz), 3.71(2H, s), 4.13(4H, s), 7.53(2H, d, J=8.2Hz), 7.61(4H, s), 7.78(2H, d, J=8.4Hz), 8.57(1H, t, J=6.1Hz), 8.69(1H, brs).

【0336】

製造例19: 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド[化合物No. 19]の合成

【0337】

実施例19-1: (4-ニトロベンジル)ジプロピルアミンの合成

市販の4-ニトロベンジルアミン塩酸塩(東京化成社製)1.82gをクロロホルム15mlに懸濁させた。そこへ1mol/l水酸化ナトリウム水溶液15mlを加えた。水層をクロロホルムで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させて、溶媒を留去した。これを無水メタノール20mlに溶解させた。そこへプロピオンアルデヒド1.66ml、シアノ水素化ホウ素ナトリウム1.81g加えた。酢酸でpHを5に調整し、室温で21時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。1mol/l水酸化ナトリウムを加え、クロロホルム抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物1.67gを黄色油状物として得た。

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ=0.87(6H, t, J=7.3Hz), 1.47(4H, sext., J=7.3Hz), 2.38(4H, t, J=7.1Hz), 3.63(2H, s), 7.52(2H, d, J=9.0Hz), 8.16(2H, d, J=8.8Hz).

【0338】

実施例19-2: 4-ジプロピルアミノメチルフェニルアミンの合成

10

20

30

40

50

実施例19-1で得られた化合物492mgをメタノール5.0ml、THF 2.5mlに溶解し、活性炭49.0mg、三塩化鉄6水和物(関東化学社製)4.90mgを加えて30分間加熱還流した。室温に戻し、ヒドラジン1水和物0.35mlを加えて3時間加熱還流した。反応後、セライトろ過し、溶媒を留去した。水を加えてクロロホルム抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を留去し、標記の化合物437mgを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=207 [M+H]⁺

【0339】

実施例19-3: 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド[化合物No. 19]の合成

実施例19-2で得られた化合物57.2mgと実施例2-2で得られた化合物106mg、HOBt162mgを無水DMF 2.5mlに溶解した。そこへPS-カルボジイミド(アルゴノート社製)419mgを加えて室温で12時間攪拌した。反応後、ろ過して、溶媒を留去した。クロロホルムに溶解させ、1mol/l水酸化ナトリウム、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を留去し、塩酸処理した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)によって精製し、標記の化合物の塩酸塩18.3mgを黄色固体として得た。

【0340】

MS(FAB, Pos.): m/z=500 [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 0.87(6H, t, J=7.3Hz), 1.67-1.77(4H, m), 2.88-2.93(4H, m), 3.76(2H, s), 4.14(4H, s), 4.26(2H, d, J=5.2Hz), 7.56(2H, d, J=8.5Hz), 7.62(4H, s), 7.88(2H, d, J=8.7Hz), 7.91(2H, d, J=8.2Hz), 10.18(1H, br), 10.39(1H, s).

【0341】

製造例20: N-(4-ジプロピルアミノブチル)-4-[[[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]メチル]ベンズアミド[化合物No. 20]の合成

【0342】

実施例20-1: N-(4-ジプロピルアミノブチル)-4-[[[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]メチル]ベンズアミド[化合物No. 20]の合成

実施例1-3で得られた化合物39.8mg、ピリジン-2-アルデヒド(東京化成社製)16.1mgを無水メタノール2.0mlに溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム18.9mgを加えた。酢酸でpHを5に調整し、室温で39.5時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。クロロホルムに溶解させ、1mol/l水酸化ナトリウム、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を留去し、塩酸処理した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)によって精製し、標記の化合物の塩酸塩7.00mgを黄色固体として得た。

【0343】

MS(FAB, Pos.): m/z=478 [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 0.89(6H, t, J=7.3Hz), 1.53-1.56(2H, m), 1.61-1.69(4H, m), 2.94-3.01(4H, m), 3.04(2H, br), 3.28(2H, d, J=6.0Hz), 3.76(2H, s), 3.95(2H, br), 4.10(2H, s), 7.50(2H, d, J=8.4Hz), 7.60(2H, s), 7.79(2H, d, J=8.2Hz), 8.54(1H, t, J=5.5Hz), 8.63-8.67(2H, m), 9.83(1H, br).

【0344】

製造例21: N-(4-ジプロピルアミノブチル)-4-[[[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(チアゾール-2-イルメチル)-アミノ]メチル]ベンズアミド[化合物No. 21]の合成

【0345】

実施例21-1: N-(4-ジプロピルアミノブチル)-4-[[[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(チアゾール-2-イルメチル)-アミノ]メチル]ベンズアミド[化合物No. 21]の合成

実施例1-3で得られた化合物39.8mg、2-ホルミルチアゾール(東京化成社製)16.9mgを無水メタノール2.0mlに溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム18.9mgを加えた。酢酸でpHを5に調整し、室温で39.5時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。クロロホルムに溶解させ、1mol/l水酸化ナトリウム、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。

10

20

30

40

50

。溶媒を留去し、塩酸処理した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)によって精製し、標記の化合物の塩酸塩9.20mgを白色固体として得た。

【0346】

MS(FAB, Pos.): $m/z=483$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): $\delta=0.89$ (6H, t, J=7.3Hz), 1.61-1.75 (8H, m), 3.00-3.05 (6H, m), 3.30-3.37 (2H, m), 3.81 (2H, s), 4.03 (2H, s), 4.12 (2H, s), 7.50-7.52 (3H, m), 7.59 (2H, s), 7.71 (1H, d, J=3.4Hz), 7.77 (1H, d, J=3.4Hz), 7.83 (2H, d, J=8.4Hz), 8.56 (1H, t, J=5.6Hz), 9.74 (1H, br)

【0347】

製造例22: 4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(3-ジプロピルアミノプロピル)ベンズアミド[化合物No. 22]の合成

【0348】

実施例22-1: N-Boc-1,3-プロパンジアミンの合成

1,3-プロパンジアミン(関東化学社製)2.57gを無水ジクロロメタン75mlに溶解し、トリエチルアミン4.80ml、ジ-t-ブトキシジカーボネート3.78gを加えて室温窒素雰囲気下で一晩攪拌した。反応終了後これに水を加えて攪拌し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して標記の化合物3.15gを無色液体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=175$ [M+H]⁺

【0349】

実施例22-2: N,N-ジプロピル-N'-Boc-1,3-プロパンジアミンの合成

実施例22-1で得られた化合物1.50gを無水メタノール20mlに溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム1.62g、オルトギ酸トリメチル2.35ml、プロピオンアルデヒド1.55mlを加えて室温窒素雰囲気下で3日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去、クロロホルムに溶解し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して標記の化合物2.67gを無色液体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=259$ [M+H]⁺

【0350】

実施例22-3: N,N-ジプロピル-1,3-プロパンジアミンの合成

実施例22-2で得られた化合物2.67gを無水メタノール2.0mlに溶解し、4mol/l 塩化水素/ジオキサン溶液20.0mlを加えて室温で1時間半攪拌した。反応終了後、溶媒を留去、これに1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出した。蒸留水、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して標記の化合物726mgを淡黄色液体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=159$ [M+H]⁺

【0351】

実施例22-4: 4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(3-ジプロピルアミノプロピル)ベンズアミド[化合物No. 22]の合成

実施例2-2で得られた化合物190mgをDMF 3.0mlに溶解し、DCC 189mg、HOBt 124mg及び実施例22-3で得られた化合物96.9mgを加え室温で一晩攪拌した。反応終了後溶媒を留去、クロロホルムに溶解し、1mol/l塩酸を加えて分液した。水層に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性にした後、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣を塩酸処理後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)により精製し、標記の化合物の塩酸塩84.8mgを白色固体として得た。

【0352】

MS(FAB, Pos.): $m/z=452$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): $\delta=0.89$ (6H, t, J=7.3Hz), 1.65 (4H, sext., J=7.3Hz), 1.86-1.94 (2H

10

20

30

40

50

, m), 2.95-2.99 (4H, m), 3.04-3.09 (2H, m), 3.32 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.13 (4H, s), 7.54 (2H, d, J=8.4Hz), 7.60 (4H, s), 7.78 (2H, d, J=8.4Hz), 8.68 (1H, t, J=5.8Hz), 10.2 (1H, brs).

【0353】

製造例23-4: 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]-N-(3-ジプロピルアミノ-2,2-ジメチルプロピル)ベンズアミド[化合物No.23]の合成

【0354】

実施例23-1: N-Boc-2,2-ジメチル-1,3-プロパンジアミンの合成

2,2-ジメチル-1,3-プロパンジアミン(アルドリッチ社製)2.00gを無水ジクロロメタン100mlに溶解し、トリエチルアミン2.70ml、ジ-t-ブトキシジカーボネート2.14gを加えて室温窒素雰囲気下で一晩攪拌した。反応終了後これに水を加えて攪拌し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して標記の化合物1.76gを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=203[M+H]⁺

【0355】

実施例23-2: (N,N-ジプロピル-N'-Boc)-2,2-ジメチル-1,3-プロパンジアミンの合成

実施例23-1で得られた化合物501mgを無水メタノール5.0mlに溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム467mg、オルトギ酸トリメチル677μl、プロピオンアルデヒド447μlを加えて室温窒素雰囲気下で3日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去、クロロホルムに溶解し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して標記の化合物740mgを淡黄色液体として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=287[M+H]⁺

【0356】

実施例23-3: N,N-ジプロピル-2,2-ジメチル-1,3-プロパンジアミンの合成

実施例23-2で得られた化合物740mgを無水メタノール3.0mlに溶解し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液15.0mlを加えて室温で1時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去、これに1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出した。蒸留水、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して標記の化合物351mgを無色液体として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=187[M+H]⁺

【0357】

実施例23-4: 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]-N-(3-ジプロピルアミノ-2,2-ジメチルプロピル)ベンズアミド[化合物No.23]の合成

実施例2-2で得られた化合物100mgをDMF2.0mlに溶解し、DCC 55.4mg、HOBt 36.3mg及び実施例23-3で得られた化合物50.0mgを加え室温で一晩攪拌した。反応終了後溶媒を留去、クロロホルムに溶解し、1mol/l塩酸を加えて分液した。水層に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性にした後、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣を塩酸処理後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)により精製し、標記の化合物の塩酸塩17.5mgを白色固体として得た。

【0358】

MS(FAB, Pos.): m/z=480[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ=0.89(6H, t, J=7.3Hz), 1.09(6H, s), 1.61-1.78(4H, m), 3.02-3.03(6H, m), 3.26-3.27(2H, m), 3.72(2H, s), 4.12(4H, s), 7.58(2H, d, J=8.2Hz), 7.61(4H, s), 7.82(2H, d, J=8.2Hz), 8.61-8.63(1H, m), 9.18(1H, brs).

【0359】

製造例24: 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]-N-(4-ジプロピルアミノブチル)ベンゼンスルホンアミド[化合物No.24]の合成

【0360】

実施例24-1: 2-ベンジルイソインドール-1,3-ジオンの合成

10

20

30

40

50

ベンジルアミン(東京化成社製)1.00gを精製水20mlに溶解し、N-カルボエトキシフタルイミド(東京化成社製)3.06gと炭酸ナトリウム2.47gを加えて3時間室温で攪拌した。反応終了後濾過して残渣を精製水で洗浄した。これを60℃で真空乾燥し、標記の化合物1.82gを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=238$ [M+H]⁺

【0361】

実施例24-2: 4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イルメチル)ベンゼンスルホンクロリドの合成

実施例24-1で得られた化合物330mgをクロロホルムに溶解し、氷冷下クロル硫酸(キシダ化学社製)0.177mlを加えた。室温で2日間攪拌し、濃縮、乾燥した。これに五塩化リン300mg

10

を徐々に加えた。これを加熱して80℃とし、4時間攪拌した。反応終了後、放冷した。反応液を氷水へ滴下した。生成物をクロロホルムで抽出し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮して、標記の化合物440mgを黄白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=336$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 4.95(2H, s), 7.66-7.68(2H, m), 7.74-7.77(2H, m), 7.87-7.90(2H, m), 7.99-8.01(2H, m).

【0362】

実施例24-3: 4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イルメチル)-N-(4-ジプロピルアミノブチル)ベンゼンスルホンアミドの合成

20

実施例24-2で得られた化合物150mgをクロロホルム10mlに溶解し、実施例1-2で得られた化合物131mg、トリエチルアミン0.224mlを加え、室温で15分攪拌した。水を加えて抽出を行い、有機層を飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮して、標記の化合物160mgを無色粘性液体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=472$ [M+H]⁺

【0363】

実施例24-4: 4-アミノメチル-N-(4-ジプロピルアミノブチル)ベンゼンスルホンアミドの合成

実施例24-3で得られた化合物160mgへ40%メチルアミン/メタノール溶液(東京化成社製)を2.0ml加え、室温で40時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去して、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液とクロロホルムを加えて抽出を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去して標記の化合物114mgを無色粘性液体として得た。

30

MS(FAB, Pos.): $m/z=342$ [M+H]⁺

【0364】

実施例24-5: 4-([ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)-N-(4-ジプロピルアミノブチル)ベンゼンスルホンアミド[化合物No.24]の合成

実施例24-4で得られた化合物114mgを無水メタノール7.0mlに溶解し、2-イミダゾールカルボキシアリデヒド73.0mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム42.0mg、酢酸0.1mlを順に加えた。室温で2日間攪拌し、メタノールを留去してから1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を1.8ml加えた。クロロホルムで抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去してシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)によって精製し塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩160mgを白色固体として得た。

40

【0365】

MS(FAB, Pos.): $m/z=502$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 0.89(6H, t, J=7.4Hz), 1.40-1.44(2H, m), 1.60-1.70(6H, m), 2.67-2.72(2H, m), 2.93-3.01(6H, m), 3.76-3.80(2H, m), 4.14-4.16(4H, m), 7.48-7.84(8H, m), 9.94(1H, brs).

【0366】

製造例25: N-(4-([ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)ベンジル)-N',N'-ジプロピルブタン-1,4-ジアミン[化合物No.25]の合成

50

【0367】

実施例25-1: 4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イルメチル)ベンズアルデヒドの合成

4-(アミノメチル)-安息香酸メチル塩酸塩(アルドリッチ社製)773mgをTHF 50mlに溶解し、氷冷下水素化アルミニウムリチウム300mgを徐々に加えた。室温で3時間攪拌した後に氷冷して、濃水酸化ナトリウム水溶液を泡が出なくなるまで徐々に加えた。溶媒にクロロホルムを用いてセライト濾過を行い、濾液を濃縮、乾燥した。これを精製水10mlとTHF10mlに溶解し、氷冷した後にN-カルボエトキシフタルイミド1.26gと炭酸ナトリウム900mgを加えた。室温で4時間攪拌した後にTHFを留去し、クロロホルムを加えて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去して残渣をさらに真空乾燥した。次にこの化合物をクロロホルム20mlに溶解し、二酸化マンガン5.0gを加えて室温で3時間攪拌した。セライト濾過の後に濾液を濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製し、標記の化合物259mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=266[M+H]^+$

1H -NMR(500MHz, $CDCl_3$): $\delta=4.92(2H, s), 7.58(2H, d, J=8.3Hz), 7.72-7.76(2H, m), 7.83-7.89(4H, m) 9.98(1H, s)$.

【0368】

実施例25-2: 2-{4-[(4-ジプロピルアミノブチルアミノ)メチル]ベンジル}イソインドール-1,3-ジオンの合成

実施例25-1で得られた化合物103mgを無水メタノール10mlに溶解し、実施例1-2で得られた化合物の塩酸塩114mgを加えた。そこへトリエチルアミン0.108 mlと無水硫酸マグネシウム3gを加えて室温で1時間攪拌した。セライト濾過で無水硫酸マグネシウムを除き、メタノールを留去して真空ポンプで乾燥した。これを無水メタノール10mlに溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム22.0mgを徐々に加えた。これを室温へ戻し1時間攪拌した。反応終了後メタノールを留去し、水とクロロホルムを加えて有機層を抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)によって精製し、標記の化合物60.3mgを淡黄色粘性液体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=420[M+H]^+$

【0369】

実施例25-3: [4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イルメチル)ベンジル]-(4-ジプロピルアミノブチル)カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

実施例25-2で得られた化合物60.3mgをクロロホルムに溶解し、そこへジ-t-ブトキシジカーボネート47.0mgを加えた。室温で30分攪拌した後に濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製し、標記の化合物70.0mgを無色粘性液体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=522[M+H]^+$

【0370】

実施例25-4: (4-アミノメチルベンジル)-(4-ジプロピルアミノブチル)カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

実施例25-3で得られた化合物70.0mgへ40%メチルアミン/メタノール溶液を3.0ml加え、室温で14時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去して、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液とクロロホルムを加えて水層をクロロホルム抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去して標記の化合物65.5mgを無色粘性液体として得た。

【0371】

実施例25-5: N-(4-[(ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル]ベンジル)-N',N'-ジプロピルブタン-1,4-ジアミン[化合物No.25]の合成

実施例25-4で得られた化合物45.5mgを無水メタノール3.0mlに溶解し、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド25.0mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム15.0mg、酢酸0.1mlを順に加えた。室温で15時間攪拌し、メタノールを留去してから1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を

10

20

30

40

50

1.0ml加えた。クロロホルムで抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去してシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)によって精製し塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩28.0mgを白色固体として得た。

【0372】

MS(FAB, Pos.) : $m/z=452[M+H]^+$

1H -NMR(500MHz, DMSO- d_6) : δ = 0.90(6H, t, $J=7.3$ Hz), 1.62-1.78(8H, m), 2.83(2H, brs), 2.93-3.04(8H, m), 3.67(2H, s), 4.05-4.10(2H, m), 4.11(4H, s), 7.46-7.50(4H, m), 7.60-7.64(4H, m), 9.40(2H, brs), 10.24(1H, brs), 14.68(1H, brs).

【0373】

製造例26 : N-(4-ジブロピルアミノブチル)-4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No.26]の合成

10

【0374】

実施例26-1 : N-(4-ジブロピルアミノブチル)-4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No.26]の合成

実施例1-4で得た化合物53.8mgをメタノール0.8mlに溶解し、これにオルトギ酸トリメチル50 μ l、酢酸50 μ l、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド(アルドリッチ社製)28.5mgを加え室温で10分攪拌後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム24.4mgを加えて室温で一晩攪拌した。減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、精製後塩酸処理することにより標記化合物の塩酸塩10.0mgを淡黄色固体として得た。

20

【0375】

MS(FAB, Pos.) $m/z=480[M+H]^+$

1H -NMR(500MHz, DMSO- d_6) : δ = 0.89(6H, t, $J=7.3$ Hz), 1.50-1.56(2H, m), 1.62-1.74(6H, m), 2.94(4H, dt, $J=4.6, 2.6$ Hz), 3.02-3.06(2H, m), 3.27(2H, q, $J=6.4$ Hz), 3.71(3H, s), 3.75(2H, s), 4.09(2H, s), 4.17(2H, s), 7.50(2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.54(2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.64(2H, s), 7.79(1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.59(1H, t, $J=5.5$ Hz), 10.32(1H, brs).

【0376】

製造例27 : N-(4-ジブロピルアミノブチル)-4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No.27]の合成

30

【0377】

実施例27-1 : N-(4-ジブロピルアミノブチル)-4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No.27]の合成

実施例1-4で得た化合物53.8mgをメタノール0.8mlに溶解し、これにオルトギ酸トリメチル50 μ l、酢酸50 μ l、ピラゾール-3-カルボキシアルデヒド(メルク社製)24.9mgを加え室温で10分攪拌後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム24.4mgを加えて室温で一晩攪拌した。減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、塩酸処理することにより標記化合物の塩酸塩26.1mgを白色固体として得た。

40

【0378】

MS(FAB, Pos.) : $m/z=466[M+H]^+$

1H -NMR(500MHz, DMSO- d_6) : δ = 0.88(6H, t, $J=7.3$ Hz), 1.53-1.69(8H, m), 2.95(4H, brs), 3.05(2H, brs), 3.25-3.40(2H, m), 3.55(2H, s), 3.58(2H, s), 3.62(2H, s), 6.27(1H, s), 7.04(2H, s), 7.50(2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.81(2H, d, $J=8.2$ Hz), 8.51(1H, t, $J=5.5$ Hz).

【0379】

製造例28 : N-(4-ジブロピルアミノブチル)-4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(2R)-ピロリジン-2-イルメチル]アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No.28]の合成

【0380】

50

実施例28-1: N-(4-ジプロピルアミノブチル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(2R)-ピロリジン-2-イルメチル]-アミノ}メチル}ベンズアミド[化合物No. 28]の合成

実施例1-4で得た化合物53.8mgをメタノール0.8mlに溶解し、これにオルトギ酸トリメチル50 μ l、酢酸50 μ l、N-Boc-D-プロリナール(アルドリッチ社製)25.7mgを加え室温で10分攪拌後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム24.4mgを加えて室温で一晩攪拌した。減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製した。これをメタノール500 μ lに溶解し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液500 μ lを加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、標記化合物の塩酸塩33.9mgを白色固体として得た。

【0381】

MS(FAB, Pos.) m/z=469[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 0.89(6H, t, J=7.3Hz), 1.45-1.58(3H, m), 1.63-1.73(6H, m), 1.83-1.94(2H, m), 2.00-2.05(1H, m), 2.77(1H, dd, J=3.8, 9.9Hz), 2.90-2.98(5H, m), 3.03-3.07(2H, m), 3.09-3.23(1H, m), 3.28(2H, m), 3.60-3.86(4H, m), 3.95(1H, d, J=15.6Hz), 4.15(1H, d, J=15.6Hz), 7.45(2H, d, J=8.2Hz), 7.49(2H, s), 7.78(2H, d, J=8.2Hz), 8.58(1H, t, J=5.6Hz), 8.94(1H, brs), 9.82(1H, brs), 10.21(1H, brs).

【0382】

製造例29: N-(4-ジプロピルアミノブチル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]-アミノ}メチル}ベンズアミド[化合物No. 29]の合成

【0383】

実施例29-1: N-(4-ジプロピルアミノブチル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]-アミノ}メチル}ベンズアミド[化合物No. 29]の合成

実施例1-4で得た化合物53.8mgをメタノール0.8mlに溶解し、これにオルトギ酸トリメチル50 μ l、酢酸50 μ l、N-Boc-L-プロリナール(アルドリッチ社製)25.7mgを加え室温で10分攪拌後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム24.4mgを加えて室温で一晩攪拌した。減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製した。これをメタノール500 μ lに溶解し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液500 μ lを加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、標記化合物の塩酸塩20.5mgを淡褐色固体として得た。

【0384】

MS(FAB, Pos.) m/z=469[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 0.89(6H, t, J=7.3Hz), 1.47-1.58(3H, m), 1.63-1.73(6H, m), 1.83-1.91(2H, m), 2.02-2.05(1H, m), 2.78(1H, dd, J=3.8, 9.9Hz), 2.91-2.98(5H, m), 3.03-3.07(2H, m), 3.09-3.23(1H, m), 3.26-3.30(2H, m), 3.57-3.71(2H, m), 3.81(2H, d, J=14.0Hz), 3.96(1H, d, J=15.6Hz), 4.15(1H, d, J=15.6Hz), 7.45(2H, d, J=8.2Hz), 7.49(2H, s), 7.78(2H, d, J=8.2Hz), 8.59(1H, t, J=5.6Hz), 8.97(1H, brs), 9.85(1H, brs), 10.25(1H, brs).

【0385】

製造例30: N-(4-ジプロピルアミノブチル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イルメチル)アミノ}メチル}ベンズアミド[化合物No. 30]の合成

【0386】

実施例30-1: N-(4-ジプロピルアミノブチル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イルメチル)アミノ}メチル}ベンズアミド[化合物No. 30]の合成

実施例1-4で得た化合物53.8mgをメタノール0.8mlに溶解し、これにオルトギ酸トリメチル50 μ l、酢酸50 μ l、4-メチル-5-イミダゾールカルボキシアルデヒド(アルドリッチ社製)2

10

20

30

40

50

8.5mgを加え室温で10分攪拌後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム24.4mgを加えて室温で一晩攪拌した。減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、精製後塩酸処理することにより標記化合物の塩酸塩33.5mgを白色固体として得た。

【0387】

MS(FAB, Pos.) $m/z=480[M+H]^+$

1H -NMR(500MHz, DMSO- d_6): $\delta=0.81(6H, t, J=7.3Hz)$, $1.32-1.43(6H, m)$, $1.51(2H, quint., J=7.1Hz)$, $2.04(3H, br)$, $2.28(4H, t, J=7.1Hz)$, $2.35(2H, t, J=7.1Hz)$, $3.24(2H, dd, J=6.8, 5.9Hz)$, $3.31-3.47(2H, m)$, $3.56(4H, br)$, $6.85(1H, br)$, $7.10(1H, br)$, $7.47(2H, d, J=7.8Hz)$, $7.51(1H, s)$, $7.78(2H, d, J=8.3Hz)$, $8.40(1H, t, J=5.9Hz)$.

10

【0388】

製造例31: (4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-(4-ジプロピルアミノピペリジン-1-イル)メタノン[化合物No. 31]の合成

【0389】

実施例31-1: 4-N,N-ジプロピルアミノピペリジンの合成

4-アミノ-1-ベンジルピペリジン(アクロス社製)571mgをメタノール9.0mlに溶解し、これにオルトギ酸トリメチル570 μ l、プロピオンアルデヒド645 μ lを加え、室温で14時間攪拌した。反応終了後減圧下で溶媒を留去して、残渣をクロロホルムに溶かし、1mol/l水酸化ナトリウムで洗浄後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下で溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製した。これをエタノール50mlに溶解し、10%パラジウム-炭素50.0mgを加えて脱気、窒素置換を3回繰り返した後、脱気、水素置換を3回繰り返し行い、室温で一晩攪拌した。一旦セライトろ過によりパラジウム触媒を除去した後、再び10%パラジウム-炭素50.0mgを加え、脱気、窒素置換を3回繰り返し行った後、脱気、水素置換を3回繰り返し行い、室温で一晩攪拌した。反応終了後、セライトろ過しろ液を減圧下で溶媒留去して、残渣を真空乾燥することにより標記化合物145.9mgを黄色液体として得た。

20

MS(FAB, Pos.) $m/z=185[M+H]^+$

【0390】

実施例31-2: (4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-(4-ジプロピルアミノピペリジン-1-イル)メタノン[化合物No. 31]の合成

実施例2-2で得られた化合物31.2mg、DCC 30.0mg、HOBt 20.5mgをDMF0.5mlに溶解して15分攪拌し、実施例31-1で得た化合物25.6mgを加えて室温で5時間攪拌した。反応終了後減圧下で溶媒を留去して残渣を1mol/l塩酸に溶解し、クロロホルムで不純物を取り除いた。水層にクロロホルムを加え、1mol/l水酸化ナトリウムを加えてアルカリ性にしてクロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下で溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、これを塩酸処理することにより標記化合物の塩酸塩9.9mgを白色固体として得た。

40

【0391】

MS(FAB, Pos.) $m/z=478[M+H]^+$

1H -NMR(500MHz, DMSO- d_6 + D_2O): $\delta=0.93(6H, t, J=7.3Hz)$, $1.63-1.74(6H, m)$, $1.94-2.14(2H, br)$, $2.74-2.86(1H, br)$, $2.91-3.00(2H, br)$, $3.09-3.17(3H, m)$, $3.49-3.60(2H, m)$, $3.73(2H, s)$, $4.18(4H, s)$, $4.54-4.63(1H, br)$, $7.28(2H, d, J=8.2Hz)$, $7.40(2H, d, J=8.2Hz)$, $7.56(2H, s)$.

【0392】

製造例32: (4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-(4-プロピル-ピペラジン-1-イル)-メタノン[化合物No. 32]の合成

【0393】

実施例32-1: 4-(4-{[ビス-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンゾイ

50

ル)-ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルエステルの合成

実施例2-2で得られた化合物 500mgをDMF 10mlに溶解し、WSCl塩酸塩 257mg、HOBt181mg及び1-Bocピペラジン(アルドリッチ社製)249mgを加え室温で3日間攪拌した。反応終了後溶媒を留去、クロロホルムに溶解し抽出した。蒸留水、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)により精製し、標記の化合物111mgを黄色油状物として得た。

【0394】

MS(FAB, Pos.): m/z=480[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆+D₂O): δ=1.40(9H, s), 3.25-3.44(8H, m), 3.54(2H, s), 3.63(4H, s), 7.02(4H, s), 7.34(2H, d, J=8.2Hz), 7.47(2H, d, J=8.2Hz).

【0395】

実施例32-2:(4-{[ビス-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-ピペラジン-1-イル-メタノンの合成

実施例32-1で得られた化合物111mgを無水メタノール1.0mlに溶解し、4mol/l 塩化水素/ジオキサン溶液3.0mlを加えて室温で1時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去、これに1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで洗浄した。水層を乾固しクロロホルムで共沸して標記の化合物48.5mgを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=380[M+H]⁺

【0396】

実施例32-3:(4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-(4-プロピル-ピペラジン-1-イル)-メタノン[化合物No. 32]の合成

実施例32-2で得られた化合物48.8mgを無水メタノール1.0mlに溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム16.2mg、オルトギ酸トリメチル21.1μl、プロピオンアルデヒド13.9μlを加えて窒素雰囲気下室温で一晩攪拌した。反応終了後、溶媒を留去、クロロホルムに溶解し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣を塩酸処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)により精製、標記の化合物の塩酸塩33.2mgを白色固体として得た。

【0397】

MS(FAB, Pos.): m/z=422[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆+D₂O): δ=0.93(3H, s), 1.68-1.74(2H, m), 3.03-3.08(4H, m), 3.39-3.62(6H, m), 3.74(2H, s), 4.17(4H, s), 7.32(2H, d, J=8.2Hz), 7.42(2H, d, J=8.2Hz), 7.56(4H, s).

【0398】

製造例33: 4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(3-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド[化合物No. 33]の合成

【0399】

実施例33-1: (3-ニトロ-ベンジル)ジプロピルアミンの合成

市販の3-ニトロベンジルアミン塩酸塩(東京化成社製)1.62gをクロロホルム15mlに懸濁させた。そこへ1mol/l水酸化ナトリウム水溶液15mlを加えた。水層をクロロホルムで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させて、溶媒を留去した。これを無水メタノール25mlに溶解させた。そこへプロピオンアルデヒド1.49ml、オルトギ酸トリメチル2.82ml、シアノ水素化ホウ素ナトリウム1.62g加えた。室温で2時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。水を加え、クロロホルム抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物608.1mgを黄色油状物として得た。

【0400】

MS(FAB, Pos.): m/z= 237[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ=0.87(6H, t, J=7.3Hz), 1.48(4H, sext., J=7.3Hz), 2.39(4H, t, J=7.3Hz), 2.62(2H, s), 7.46(1H, s, T=9.1Hz), 7.60(1H, s, T=7.6Hz), 8.09(1H, s, T=5.0Hz), 9.22(

10

20

30

40

50

1H, s).

【0401】

実施例33-2: 3-ジプロピルアミノメチルアニリンの合成

実施例33-1で得られた化合物595mgをメタノール6.0ml、THF 3.0mlに溶解し、活性炭59.0mg、三塩化鉄6水和物(関東化学社製)5.90mgを加えて30分間加熱還流した。室温に戻し、ヒドラジン1水和物0.43mlを加えて24時間加熱還流した。反応後、セライトろ過し、溶媒を留去した。水を加えてクロロホルム抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を留

去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製し、標記の化合物343.9mgを黄色油状物として得た。

10

【0402】

MS(FAB, Pos.): $m/z = 207 [M+H]^+$

¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0.90$ (6H, t, $J=7.3$ Hz), $1.92-1.94$ (4H, m), 2.89 (4H, t, $J=8.2$ Hz), 3.72 (2H, br), 3.78 (2H, br), 6.63 (1H, dd, $J=1.7, 8.0$ Hz), 6.72 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 6.90 (1H, brs), 7.11 (1H, t, $J=7.8$ Hz).

【0403】

実施例33-3: 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]-N-(3-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド[化合物No.33]の合成

実施例33-2で得られた化合物51.6mgと実施例2-2で得られた化合物117mg、HOBt 50.0mgを無水DMF 2.5mlに溶解した。そこへPS-カルボジイミド(アルゴノート社製)373.1mgを加えて室温で17時間攪拌した。反応後、ろ過して、溶媒を留去した。クロロホルムに溶解させ、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を留去し、塩酸処理した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)によって精製し、標記の化合物の塩酸塩18.5mgを白色固体として得た。

20

【0404】

MS(FAB, Pos.): $m/z = 500 [M+H]^+$

¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0.88$ (6H, t, $J=7.3$ Hz), 1.73 (4H, sept., $J=7.2$ Hz), $2.94-2.96$ (4H, br), 3.76 (2H, s), 4.14 (4H, s), 4.30 (2H, brs), 7.36 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.45 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.60 (2H, d, $J=2.7$ Hz), 7.62 (4H, s), 7.75 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.92 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.05 (1H, s), 10.16 (1H, br), 10.40 (1H, s).

30

【0405】

製造例34: 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]-N-(4-[[[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]フェニル)ベンズアミド[化合物No.34]の合成

【0406】

実施例34-1: (1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(4-ニトロベンジル)アミンの合成

市販の4-ニトロベンジルアミン塩酸塩(東京化成社製)647mgをクロロホルム15mlに懸濁させた。そこへ1mol/l水酸化ナトリウム水溶液10mlを加えた。水層をクロロホルムで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させて、溶媒を留去した。これを無水メタノール20mlに溶解させた。そこへ2-イミダゾールカルボキシアリド495mgとオルトギ酸トリメチル1.13mlを加えて室温で15時間攪拌した。その後、氷冷して水素化ホウ素ナトリウム389mgを加えて氷冷下で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して水を加えてクロロホルム抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を留去し、標記の化合物733mgを黄色油状物として得た。

40

MS(FAB, Pos.): $m/z = 233 [M+H]^+$

【0407】

実施例34-2: (1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(4-ニトロベンジル)カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

実施例34-1で得られた化合物733mgをクロロホルム15mlに溶解し、そこへジ-t-ブチルジカルボネートと1:1に加えた。室温で1時間攪拌した後、濃縮してシリカゲルカラムクロマ

50

トグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製し、標記の化合物993mgを淡黄色粘性液体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=333[M+H]^+$

【0408】

実施例34-3: (4-アミノベンジル)-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

実施例34-2で得られた化合物325mgをエタノール15mlに溶解し、これを氷冷して10%パラジウム-炭素(三津和化学薬品社)300mgを注意深く加え、水素雰囲気下で30分間攪拌した。セライト濾過を行い、濾液を濃縮することで、標記の化合物233mgを淡赤白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=303[M+H]^+$

【0409】

実施例34-4: [4-(4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンゾイルアミノ)ベンジル]-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

実施例34-3で得られた化合物150mgをDMF 3.0mlに溶解し、これに実施例2-2で合成した化合物140mgを加えた。この混合溶液へHOBt79.0mg、PS-カルボジイミド(アルゴノート社製)681mgを加え、室温で18時間攪拌した。反応終了後、PS-カルボジイミドを濾過し、濾液のDMFを留去してからクロロホルムを加え、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで無水し、濃縮して、カラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製することで標記の化合物105mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=596[M+H]^+$

【0410】

実施例34-5: 4-[[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-[[[1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}フェニル)ベンズアミド[化合物No. 34]の合成

実施例34-4で得られた化合物105mgをメタノール10mlに溶解し、これに1mol/l塩酸を2.0ml加えて室温で5分攪拌した。これを濃縮して乾燥し、カラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、標記の化合物の塩酸塩を64mgの白色固体として得た。

【0411】

MS(FAB, Pos.): $m/z=496[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ = 3.78(2H, s), 4.15(4H, s), 4.29(2H, s), 4.53(2H, s), 7.56(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.62(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.62(4H, s), 7.73(2H, s), 7.85(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.92(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 10.3(3H, s), 14.6-14.9(4H, brs).

【0412】

製造例35: [4-(4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジルオキシ)ベンジル]ジプロピルアミン[化合物No. 35]の合成

【0413】

実施例35-1: 4-[[[N-Boc(N-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}安息香酸メチルエステルの合成

実施例1-1で得られた化合物2.00gをメタノール40mlに溶解し、WSCl塩酸塩 1.74g、HOBt 1.22gを加え室温で一晩攪拌した。反応終了後、溶媒を留去、クロロホルムに溶解し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して標記の化合物2.42gを無色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=346[M+H]^+$

【0414】

実施例35-2: 4-[[[N-Boc(N-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジルアルコールの合成

実施例35-1で得られた化合物2.42gを無水THF 5.0mlに溶解し、氷浴中水素化アルミニウムリチウム799mgを加え室温で2時間攪拌した。反応終了後メタノール、次いで酒石酸ナトリ

10

20

30

40

50

ウムカリウム水溶液を加えて攪拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製、標記の化合物1.76gを無色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=318[M+H]^+$

【0415】

実施例35-3: 4-(N,N-ジプロピルアミノ)メチルフェノールの合成

4-ヒドロキシベンズアルデヒド(東京化成社製)1.00gをメタノールに溶解し、これにジプロピルアミン1.24ml、オルトギ酸トリメチル1.0ml、酢酸500 μ lを加えて室温で15分間攪拌した。0℃に冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム773mgを加えた後、室温で6時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶かし、水を加えて1mol/l水酸化ナトリウム水溶液でpHを約7に調整し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下で溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、標記化合物76.8mgを淡黄色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=208[M+1]^+$

【0416】

実施例35-4: [4-(4-{[N-Boc(N-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジルオキシ)ベンジル]ジプロピルアミンの合成

実施例35-2で得られた化合物107mgをTHF 2.0mlに溶解し、実施例35-3で得られた化合物76.8mg、トリフェニルホスフィン177mg、ジエチルアゾジカルボキシレート(東京化成社製)305 μ lを加え室温で一晩攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、クロロホルムに溶解し抽出した。飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製、標記の化合物28.4mgを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=507[M+H]^+$

【0417】

実施例35-5: [4-(4-{[N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジルオキシ)ベンジル]ジプロピルアミンの合成

実施例35-4で得られた化合物28.4mgを無水メタノール1.0mlに溶解し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液1.00mlを加えて室温で2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、これに1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。蒸留水、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して標記の化合物20.4mgを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=407[M+H]^+$

【0418】

実施例35-6: [4-(4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジルオキシ)ベンジル]ジプロピルアミン[化合物No.35]の合成

実施例35-5で得られた化合物20.4mgを無水メタノール2.0mlに溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム9.50mg、酢酸2.0ml、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド9.60mgを加えて窒素雰囲気下室温で6時間半攪拌した。反応終了後、溶媒を留去、クロロホルムに溶解し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣を塩酸処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)により精製、標記の化合物の塩酸塩4.50mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=487[M+H]^+$

【0419】

製造例36: 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]ナフタレン-1-カルボン酸(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)アミド[化合物No.36]の合成

【0420】

10

20

30

40

50

実施例36-1: メチル4-ブロモメチル-1-ナフタレンカルボン酸の合成

市販の4-メチル-1-ナフタレンカルボン酸(東京化成社製)251mgをメタノール7.5mlに溶解し、氷冷下で塩化水素ガスを5分間通気した。その後に室温で19時間攪拌し、溶媒を留去した。残渣をクロロホルムに溶解後、1mol/l 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。これを四塩化炭素8.0mlに溶解し、N-ブロモスクシンイミド253mg及びアゾビスイソブチロニトリル22.1mgを加え、70℃で6時間攪拌した。反応終了後、ガラスフィルターで固体を除去し、濃縮した。残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して減圧乾燥することにより標記の化合物364mgを淡黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=279, 281[M+H]^+$

1H -NMR(60MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.94(3H, s), 4.86(3H, s), 7.35-7.68(3H, m), 7.88-8.21(2H, m), 8.66-8.89(1H, m)$.

【0421】

実施例36-2: メチル4-アミノメチル-1-ナフタレンカルボン酸の合成

実施例36-1で得られた化合物328mgをDMF 7.2mlに溶解し、フタルイミドカリウム359mgを加え、室温で12時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムに溶解した後、蒸留水、1mol/l 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、白色固体281mgを得た。この固体1.50gをメタノール30mlに溶解し、ヒドラジン1水和物7.5mlを加え60℃に加熱した。メタノール30mlをさらに加え、続けて60℃で1時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムに溶解した。これを蒸留水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を真空乾燥することにより、標記の化合物789mgを淡黄色固体として得た。

【0422】

MS(FAB, Pos.): $m/z=216[M+H]^+$

1H -NMR(500MHz, $CDCl_3$): $\delta = 4.00(3H, s), 4.39(2H, s), 7.55(1H, d, J=7.6Hz), 7.57-7.65(2H, m), 8.11(1H, d, J=8.3Hz), 8.15(1H, d, J=7.3Hz), 8.97(1H, d, J=8.5Hz)$.

【0423】

実施例36-3: 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]ナフタレン-1-カルボン酸メチルエステルの合成

実施例36-2で得られた化合物390mgに無水メタノール 20mlを加えて溶解し、イミダゾール-2-カルボキシアルデヒド453mg, シアノ水素化ホウ素ナトリウム341mg、更に酢酸を0.5ml加えpHを5に調節して18時間攪拌した。反応後、メタノールを留去し、1mol/l水酸化ナトリウム20mlを加えてクロロホルム抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、乾燥して標記の化合物680mgを白色固体として得た。

【0424】

MS(FAB, Pos.): $m/z=376[M+H]^+$

1H -NMR(500MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.49(4H, s), 4.00(3H, s), 4.14(2H, s), 7.06(4H, s), 7.51-7.64(3H, m), 8.06(1H, d, J=7.6Hz), 8.30(1H, d, J=7.8Hz), 8.90(1H, d, J=7.8Hz)$.

【0425】

実施例36-4: 4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]ナフタレン-1-カルボン酸の合成

実施例36-3で得られた化合物675mgにメタノール7.0ml, 1mol/l水酸化ナトリウム7.0mlを加えて1時間攪拌した。反応後、1mol/l塩酸を8.0ml加えて溶液のpHを4にして、溶媒を留去した。残渣をメタノールで洗浄した。乾燥して標記の化合物677mgを白色固体として得た。

【0426】

MS(FAB, Pos.): $m/z= 362[M+H]^+$

1H -NMR(500MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 4.12(4H, s), 4.17(2H, s), 7.30(4H, s), 7.58-7.66(3H, m), 8.02($

10

20

30

40

50

1H, d, J=7.5Hz), 8.07 (1H, d, J=7.3Hz), 8.78 (1H, d, J=8.1Hz).

【0427】

実施例36-5: 4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ナフタレン-1-カルボン酸(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)アミド[化合物No. 36]の合成

実施例36-4で得られた化合物130mgをDMF 3.0mlに溶解し、DCC 60.0mg、HOBt 40.0mgを加え、室温で2時間攪拌した。実施例19-2で得られた化合物50.0mgを室温下に加え、一晚攪拌した。反応終了後、G4グラスフィルターにより不溶物を除き、溶媒を留去した。クロロホルムに溶解し、1mol/l塩酸で洗浄した。有機層に塩酸を加えて分液し、水層に水酸化ナトリウム水溶液を加え、pHを12に調整した。その水層をクロロホルムで抽出し、有機層は、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した後、塩酸処理をした。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)によって精製することにより、標記の化合物の塩酸塩17.4mgを白色泡状化合物として得た。

10

【0428】

MS(FAB, Pos.): m/z=550[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ=0.88(6H, t, J=7.3Hz), 1.73(4H, br), 2.92(4H, br), 4.20(4H, br), 4.27(2H, br), 7.47(4H, s), 7.59(4H, m), 7.67(1H, d, J=7.2Hz), 7.80(1H, d, J=7.3Hz), 7.89(2H, d, J=8.5Hz), 8.13(2H, m), 10.44(1H, br), 10.74(1H, br).

【0429】

製造例37: (4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-[4-(1-プロピルブチル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン[化合物No. 37]の合成

20

【0430】

実施例37-1: (4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-[4-(1-プロピルブチル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン[化合物No. 37]の合成

実施例32-2で得られた化合物 57.7mg をメタノール 1.73ml に溶解させ、4-ヘプタノン(東京化成社製) 30.7μl、シアノ水素化ホウ素ナトリウム 13.8mg、トリエチルアミン 76.5μlを加え、酢酸にてpHを5に調整し室温にて7日間攪拌した。反応液に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて分液抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩27.7mgを淡黄色固体として得た。

30

【0431】

MS(FAB, Pos.): m/z= 478[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ=0.86(6H, t, J=7.1Hz), 1.21-1.82(12H, m), 3.04-3.55(5H, m), 3.74(2H, s), 4.16(4H, s), 7.35(2H, d, J=8.3Hz), 7.41(2H, d, J=8.3Hz), 7.57(4H, s).

【0432】

製造例38: (4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-(4-シクロヘキシル-ピペラジン-1-イル)-メタノン[化合物No. 38]の合成

【0433】

実施例38-1: (4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-(4-シクロヘキシル-ピペラジン-1-イル)-メタノン[化合物No. 38]の合成

40

実施例32-3で得られた化合物 57.7mg をメタノール 1.73ml に溶解させ、シクロヘキサノン 21.6mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム13.8mg、トリエチルアミン 76.5μlを加え、酢酸にてpHを5に調整し室温にて7日間攪拌した。反応液に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて分液抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩7.9mgを淡黄色固体として得た。

【0434】

MS(FAB, Pos.): m/z= 462[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ=1.00-2.18(15H, m), 3.02-3.16(4H, m), 3.71(2H, s), 4.13(4H, s), 7.33(2H, d, J=8.1Hz), 7.45(2H, d, J=8.1Hz), 7.56(4H, s).

50

【0435】

製造例39：(4-[[ビス(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジル)-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)アミン[化合物No. 39]の合成

【0436】

実施例39-1：2-{4-[(4-ジプロピルアミノメチルフェニルアミノ)メチル]ベンジル}イソインドール-1, 3-ジオンの合成

実施例25-1で得られた化合物17.6mg、実施例19-2で得られた化合物13.2mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム8.7mgを無水メタノール1.0mlに溶解した。続いて酢酸を加えてpH5にした後、室温にて4時間攪拌した。反応溶液に蒸留水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物72.9mgを黄色固体として得た。

10

【0437】

MS(FAB, Pos.) : $m/z=456$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) : δ = 0.84(6H, t, J=7.6Hz), 1.47(4H, tq, J=7.1, 7.6Hz), 2.35(4H, t, J=7.1Hz), 3.46(2H, brs), 4.27(2H, s), 4.84(2H, s), 6.56(2H, d, J=8.5Hz), 7.09(2H, d, J=8.3Hz), 7.32(2H, d, J=8.1Hz), 7.41(2H, d, J=8.1Hz), 7.69-7.73(2H, m), 7.83-7.86(2H, m).

【0438】

実施例39-2：(4-アミノメチルベンジル)-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)アミンの合成

20

実施例39-1で得られた化合物521.6mgをメタノール15mlに溶解させ、ヒドラジン1水和物0.11mlを加え、60℃にて1.5時間攪拌した。反応溶液に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、標記の化合物372mgを黄色固体として得た。

MS(FAB, Pos.) : $m/z=326$ [M+H]⁺

【0439】

実施例39-3：(4-[[ビス(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジル)-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)アミン[化合物No. 39]の合成

実施例39-2で得られた化合物57.3mgをメタノール2.5mlに溶解させ、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド158mgを加え、シアノ水素化ホウ素ナトリウム68.4mgを加えた。反応溶液に酢酸を加えてpH5に調整した後、室温にて17時間攪拌した。反応溶液に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、10%塩化水素/メタノール溶液を加え、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)にて精製し、標記の化合物55.2mgを黄色固体として得た。

30

【0440】

MS(FAB, Pos.) : $m/z=514$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) : δ = 0.85(6H, t, J=7.3Hz), 1.65(4H, m), 2.87(4H, m), 3.68(2H, brs), 3.70(6H, s), 4.09(2H, brs), 4.10(4H, brs), 4.22(2H, brs), 6.58(2H, d, J=8.7Hz), 7.21(2H, d, J=8.7Hz), 7.24(4H, s), 7.47-7.51(4H, m).

40

【0441】

製造例40：4-[[ビス(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-ジプロピルアミノブチル)ベンズアミド[化合物No. 40]の合成

【0442】

実施例40-1：4-[[ビス(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}安息香酸の合成

市販のアミノメチル安息香酸メチルエステル(東京化成社製)278mgをメタノール9mlに溶解し、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド(アルドリッチ社製)407mg及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム 317mgを加えた。酢酸でpHを5付近に調整し、室温で3日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解した後、1mol/l水酸化ナトリ

50

ウムで洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。この残渣をメタノール6.0mlに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウムを加えて室温で6時間攪拌した。反応終了後、1mol/l塩酸6.0mlを加え、溶媒を留去した後、エタノールを加え不溶物を除去し、溶媒留去、乾燥することにより標記の化合物519mgを淡黄色泡状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=340[M+H]^+$

【0443】

実施例40-2: 4-([ビス(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)-N-(4-ジプロピルアミノブチル)ベンズアミド[化合物No.40]の合成

実施例40-1で得られた化合物75.0mgをDMF 2.0mlに溶かし、DCC 46.0mg、HOBt 36.0mgを加えて、6時間攪拌した。実施例1-2で得られた化合物76.0mgのDMF溶液を反応系に加え、15時間攪拌した。反応終了後、DMFを留去し、クロロホルムに溶解し1mol/l塩酸で抽出した。水層に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して塩酸処理した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)により精製して標記の化合物の塩酸塩23.9mgを白色固体として得た。

【0444】

MS(FAB, Pos.): $m/z=494[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$): $\delta = 0.89(6\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz})$, $1.22-1.70(8\text{H}, \text{m})$, $2.99(4\text{H}, \text{t}, J=8.2\text{Hz})$, $3.07(2\text{H}, \text{t}, J=7.0\text{Hz})$, $3.72(6\text{H}, \text{s})$, $3.78(2\text{H}, \text{s})$, $4.09(4\text{H}, \text{s})$, $7.39(2\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz})$, $7.49(4\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz})$, $7.76(2\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz})$.

【0445】

製造例41: 4-([ビス(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド[化合物No.41]の合成

【0446】

実施例41-1: 4-([ビス(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド[化合物No.41]の合成

実施例2-2で得られた化合物100mgをDMF 2.0mlに溶かし、DCC 73.0mg、HOBt 36.0mgを加えて、15時間攪拌した。実施例19-2で得られた化合物73.0mgのDMF溶液1.0mlを反応系に加え、24時間攪拌した。反応終了後DMFを留去し、クロロホルムに溶解し、1mol/l塩酸で抽出した。水層に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して塩酸処理した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)により精製して標記の化合物の塩酸塩14.2mgを白色固体として得た。

【0447】

MS(FAB, Pos.): $m/z=528[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$): $\delta = 0.88(6\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz})$, $1.63-1.75(4\text{H}, \text{m})$, $2.96(4\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz})$, $3.72(6\text{H}, \text{s})$, $3.82(2\text{H}, \text{s})$, $4.09(4\text{H}, \text{s})$, $4.29(2\text{H}, \text{s})$, $7.45-7.53(8\text{H}, \text{m})$, $7.85-7.91(4\text{H}, \text{m})$, $10.43(1\text{H}, \text{s})$.

【0448】

製造例42: [4-(4-([ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)ベンジルアミノ)ブチル]カルバミン酸ベンジルエステル[化合物No.42]の合成

【0449】

実施例42-1: [4-(4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イルメチル)ベンジルアミノ)ブチル]カルバミン酸ベンジルエステルの合成

1,4-ジアミノブタン1.28gをエタノール40mlに溶解し0℃に冷却して、そこへ調製しておいた2mol/l酢酸ナトリウム水溶液10mlを加えた。ベンジルオキシカルボニルクロリド(和光純薬工業社製)1.13mlと4mol/l水酸化ナトリウム水溶液1.2mlをこの順に加え、室温に戻して3時間攪拌した。これを濃縮してエタノールを留去し、クロロホルムを加えて抽出を行った。無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した。これと実施例25-1で得られた化合物151-1をエタノール5.0mlに加えた。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)により精製して標記の化合物の塩酸塩23.9mgを白色固体として得た。

酢酸を加え、室温で18時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去して、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出を行った。無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)によって精製し標記の化合物153mgを無色粘性液体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=472$ [M+H]⁺

【0450】

実施例42-2: (4-ベンジルオキシカルボニルアミノブチル)-[4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イルメチル)ベンジル]カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

実施例42-1で得られた化合物153mgをクロロホルム15mlに溶解し、そこへジ-t-ブチルジカルボネートを106mg加えた。室温で1時間攪拌した後に濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製し、標記の化合物173mgを無色粘性液体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=572$ [M+H]⁺

【0451】

実施例42-3: (4-アミノメチルベンジル)-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノブチル)カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

実施例42-2で得られた化合物173mgへ40%メチルアミン/メタノール溶液を3.0ml加え、室温で14時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去して、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去して標記の化合物98.9mgを無色粘性液体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=442$ [M+H]⁺

【0452】

実施例42-4: [4-(4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジルアミノ)ブチル]カルバミン酸ベンジルエステル [化合物No. 42]の合成

実施例42-3で得られた化合物98.9mgを無水メタノール5.0mlに溶解し、2-イミダゾールカルボキシアリデヒド49.0mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム28.0mg、酢酸0.1mlを順に加えた。室温で15時間攪拌し、メタノールを留去してから1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルムで抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去してシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)によって精製し塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩82.0mgを白色固体として得た。

【0453】

MS(FAB, Pos.): $m/z=502$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 1.41-1.44(2H, m), 1.59-1.64(2H, m), 2.80(2H, brs), 2.97-3.01(2H, m), 3.67(2H, s), 4.02-4.05(2H, m), 4.11(4H, s), 5.00(2H, s), 7.29-7.38(5H, m), 7.44(2H, d, J=8.2Hz), 7.49(2H, d, J=8.2Hz), 7.61(4H, s), 9.18(2H, brs), 14.69(3H, brs).

【0454】

製造例43: (4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジル)-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)アミン [化合物No. 43]の合成

【0455】

実施例43-1: (4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-(4-{[1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジル)アミンの合成

実施例39-2で得られた化合物63.1mgをメタノール2.0mlに溶解させ、2-イミダゾールカルボキシアリデヒド17.9mgを加え、室温にて17時間攪拌した。溶媒を留去した後、真空乾燥し、メタノール2.5mlに溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム14.5mgを加え、室温にて1時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を4.0ml加え、室温にて30分間攪拌した。反応溶液に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/アセトン)にて精製し、標記の化合物45.2mgを黄色固体として得た。

【0456】

MS(FAB, Pos.): $m/z=406$ [M+H]⁺

10

20

30

40

50

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ = 0.85 (6H, t, J=7.3Hz), 1.46 (4H, tq, J=6.9, 7.3Hz), 2.34 (4H, t, J=6.9Hz), 3.44 (2H, s), 3.80 (2H, s), 3.93 (2H, s), 4.30 (2H, brs), 6.58 (2H, d, J=8.5Hz), 6.99 (2H, s), 7.11 (2H, d, J=8.5Hz), 7.28 (2H, d, J=8.3Hz), 7.34 (2H, d, J=8.3Hz).

【0457】

実施例43-2: (4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジル)-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)アミン[化合物No.43]の合成

実施例43-1で得られた化合物199mgをメタノール6mlに溶解させ、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド57.1mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム65.4mgを加えた。反応溶液に酢酸を加えてpH5に調整した後、室温にて14時間攪拌した。反応溶液に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ-(クロロホルム/メタノール)にて精製した。これを塩酸処理することにより標記の化合物の塩酸塩231mgを黄色固体として得た。

【0458】

MS(FAB, Pos.): m/z=486 [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 0.85 (6H, t, J=7.3Hz), 1.65 (4H, m), 2.88 (4H, m), 3.64 (2H, brs), 3.70 (2H, brs), 4.09 (4H, brs), 4.23 (2H, brs), 6.59 (2H, d, J=8.5Hz), 7.19 (2H, d, J=8.5Hz), 7.24 (2H, d, J=8.3Hz), 7.29 (2H, d, J=8.3Hz), 7.55 (4H, s).

【0459】

製造例44: (4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-(4-[[{(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジル]アミン[化合物No.44]の合成

【0460】

実施例44-1: (4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-(4-[[{(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジル]アミン[化合物No.44]の合成

実施例43-1で得られた化合物72.7mgをメタノール3.5mlに溶解させ、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド28.6mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム22.8mgを加えた。反応溶液に酢酸を加えてpH5に調整した後、室温にて14時間攪拌した。反応溶液に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ-(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製した。これを塩酸処理することにより標記の化合物の塩酸塩71.3mgを黄色固体として得た。

【0461】

MS(FAB, Pos.): m/z=500 [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 0.84 (6H, t, J=7.4Hz), 1.69 (4H, m), 2.84 (4H, m), 3.57 (2H, s), 3.65 (3H, s), 4.07 (2H, s), 4.08 (2H, s), 4.16 (2H, s), 6.62 (2H, d, J=8.1Hz), 7.24 (2H, d, J=8.1Hz), 7.28 (2H, d, J=8.3Hz), 7.34 (2H, d, J=8.3Hz), 7.48 (1H, d, J=1.9Hz), 7.49 (1H, d, J=1.9Hz), 7.61 (2H, s).

【0462】

製造例45: (4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-(4-[[{(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(2H-ピラゾール-3-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジル]アミン[化合物No.45]の合成

【0463】

実施例45-1: (4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-(4-[[{(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(2H-ピラゾール-3-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジル]アミン[化合物No.45]の合成
実施例43-1で得られた化合物72.0mgをメタノール3.5mlに溶解させ、ピラゾール-3-カルボキシアルデヒド24.5mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム35.9mgを加えた。反応溶液に酢酸を加えてpH5に調整した後、室温にて14時間攪拌した。反応溶液に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ-

10

20

30

40

50

フィ-(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製した。これを塩酸処理することにより標記の化合物の塩酸塩52.3mgを黄色固体として得た。

【0464】

MS(FAB, Pos.) : $m/z=486$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) : $\delta=0.85$ (6H, t, J=7.5Hz), 1.65 (4H, m), 2.88 (4H, m), 3.70 (2H, brs), 3.78 (2H, brs), 4.00 (2H, brs), 4.10 (2H, brs), 4.28 (2H, brs), 6.34 (1H, d, J=2.1Hz), 6.65 (2H, d, J=8.5Hz), 7.21 (2H, d, J=8.5Hz), 7.32 (2H, d, J=8.3Hz), 7.38 (2H, d, J=8.3Hz), 7.51 (2H, s), 7.69 (1H, d, J=2.1Hz).

【0465】

製造例46 : N-(4-ジプロピルアミノブチル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(6-メチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル)ベンズアミド [化合物No.46] の合成

10

【0466】

実施例46-1 : N-(4-ジプロピルアミノブチル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(6-メチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル)ベンズアミド化合物No.46] の合成

実施例1-4で得られた化合物 44.3mgをメタノール1.0mlに溶解し、6-メチルピリジン-2-カルボキシアルデヒド20.7mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム 10.7mgを加えた。酢酸でpHを5付近に調整し、室温で15時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムに溶解後、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)によって精製し、標記の化合物9.9mgを白色固体として得た。

20

【0467】

MS(FAB, Pos.) : $m/z=491$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆+D₂O) : $\delta=0.90$ (6H, t, J=7.3Hz), 1.51-1.73 (8H, m), 2.66 (3H, s), 2.95-3.03 (4H, m), 3.03-3.09 (2H, m), 3.24-3.32 (2H, m), 3.79 (2H, s), 4.00 (2H, s), 4.10 (2H, s), 7.33 (1H, dd, J=7.5, 2.9Hz), 7.45 (2H, d, J=8.3Hz), 7.59 (1H, d, J=7.5Hz), 7.76 (2H, d, J=8.3Hz), 7.78-7.81 (1H, m).

【0468】

製造例47 : N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(イソキノリン-3-イルメチル)アミノ]メチル)ベンズアミド [化合物No.47] の合成

【0469】

実施例47-1 : イソキノリン-3-アルデヒドの合成

30

水素化アルミニウムリチウム 229.4mg を無水THFに懸濁させ、イソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル377.1mg のTHF溶液をゆっくり加え、4時間加熱還流させた。反応液を冷却し、酢酸エチル、メタノールを加えた後、クロロホルムを加え1mol/l塩酸にて抽出した。水層を1mol/l水酸化ナトリウム水溶液でpH>12とし、クロロホルムにて分液抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去しアルコール体を得た。このアルコール体を再びクロロホルム 16.5ml に溶解させ、二酸化マンガン(化学処理品 : 和光純薬社製、以下同様) 2.33g を加え、室温にて0.5時間攪拌した。反応液をセライトを用いてろ過し、溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物20.2 mgを橙色固体として得た。

40

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) : $\delta=7.78$ -7.84 (2H, m), 8.04 (1H, d, J=8.1Hz), 8.09 (1H, d, J=7.8Hz), 8.41 (1H, s), 9.39 (1H, s), 10.3 (1H, s).

【0470】

実施例47-2 : N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-([N-Boc-N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)ベンズアミドの合成

実施例19-2で得られた化合物1.34gをDMF 68mlに溶解し、WSCl塩酸塩4.73g、HOBt 2.45g及び実施例1-1で得られた化合物5.74gを加え、室温で24時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去しクロロホルムに再溶解した後、蒸留水、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル/クロロホルムから再結晶し、標記の化合物5.04gを白色固体として得た。

50

【0471】

MS(FAB, Pos.): $m/z = 520 [M+H]^+$

¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0.82(6H, t, J=7.3Hz), 1.36(9H, brs), 1.37-1.43(4H, sext., J=7.3Hz), 2.32(4H, t, J=7.3Hz), 3.47(2H, s), 4.30-4.55(4H, br), 6.85(1H, s), 7.05(1H, s), 7.26(2H, d, J=8.5Hz), 7.32(2H, br), 7.70(2H, d, J=8.5Hz), 7.91(2H, d, J=8.5Hz), 10.18(1H, s), 11.8-12.0(1H, br).$

【0472】

実施例47-3: N-(4-ジプロピルアミノフェニル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)ベンズアミドの合成

実施例47-2で得られた化合物 2.50g をメタノール 25.0ml に溶解させ、4mol/l塩化水素／ジオキサン溶液 50.0mlを加え、室温にて1時間攪拌した。反応溶媒を留去し、残渣に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて分液抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し、残渣を真空乾燥させることにより、標記の化合物 1.89gを白色固体として得た。

【0473】

実施例47-4: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(イソキノリン-3-イルメチル)-アミノ]メチル)ベンズアミド [化合物No. 47] の合成

実施例47-3で得られた化合物53.9mgをメタノール2.0mlに溶解し、実施例47-1で得られた化合物20.2mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム12.8mgを加え酢酸にてpHを5に調整し、室温で14時間攪拌した。反応終了後、反応液に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて分液抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム／酢酸エチル)にて精製し、塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩10.1mgを白色固体として得た。

【0474】

MS(FAB, Pos.): $m/z = 561 [M+H]^+$

¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0.88(6H, t, J=7.3Hz), 1.60-1.80(4H, m), 2.96(4H, t, J=7.3Hz), 3.86(2H, s), 4.14(2H, s), 4.17(2H, s), 4.28(2H, s), 7.48-7.60(6H, m), 7.80-7.94(5H, m), 8.04(1H, t, J=8.3Hz), 8.14(1H, d, J=8.3Hz), 8.25(1H, s), 8.39(1H, d, J=8.1Hz), 9.64(1H, s).$

【0475】

製造例48: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]メチル)ベンズアミド [化合物No. 48] の合成

【0476】

実施例48-1: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]メチル)ベンズアミド [化合物No. 48] の合成

実施例47-3で得られた化合物52.0mgをメタノール1.6mlに溶解し、ピリジン-2-アルデヒド15.9mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム15.6mgを加え酢酸にてpHを5に調整し、室温で14時間攪拌した。反応終了後、反応液に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて分液抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム／メタノール)にて精製し、塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩15.2mgを淡黄色固体として得た。

【0477】

MS(FAB, Pos.): $m/z = 511 [M+H]^+$

¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0.88(6H, t, J=7.3Hz), 1.60-1.80(4H, m), 2.96(4H, t, J=7.3Hz), 3.81(2H, s), 4.04(2H, s), 4.12(2H, s), 4.28(2H, s), 7.48-7.59(5H, m), 8.18(1H, t, J=8.3Hz), 8.69(1H, d, J=4.4Hz).$

【0478】

製造例49: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)ベンズアミド [化合物No. 49] の合成

【0479】

10

20

30

40

50

実施例49-1: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド [化合物No. 49]の合成

実施例47-3で得られた化合物52.0mgをメタノール1.6mlに溶解し、1-メチルイミダゾール-2-アルデヒド16.4mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム15.6mgを加え酢酸にてpHを5に調整し、室温で14時間攪拌した。反応終了後、反応液に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて分液抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩15.2mgを淡黄色固体として得た。

【0480】

MS(FAB, Pos.) : m/z = 514 [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) : δ = 0.88(6H, t, J=7.3Hz), 1.60-1.80(4H, m), 2.96(4H, t, J=7.1Hz), 3.72(3H, s), 3.81(2H, s), 4.08(2H, s), 4.16(2H, s), 4.28(2H, s), 7.42-7.58(6H, m), 7.60(2H, s), 7.82-7.92(4H, m).

【0481】

製造例50: N-(4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジル)-N-メチル-N', N'-ジプロピルブタン-1,4-ジアミン [化合物No. 50]の合成

【0482】

実施例50-1: N-(4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジル)-N-メチル-N', N'-ジプロピルブタン-1,4-ジアミン [化合物No. 50]の合成

実施例25-5で得られた化合物150.7mgをメタノール3.0mlに溶解させ、36%ホルムアルデヒド水溶液(関東化学社製)50μlを加え、シアノ水素化ホウ素ナトリウム36.2mgを加えた。反応溶液に酢酸を加えてpH5に調整した後、室温にて17時間攪拌した。反応溶液に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、これを塩酸処理することにより標記の化合物の塩酸塩126.2mgを白色固体として得た。

【0483】

MS(FAB, Pos.) : m/z = 466 [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) : δ = 0.92(6H, t, J=7.6Hz), 1.63-1.68(6H, m), 1.69-1.93(2H, m), 2.58(3H, brs), 2.98-3.01(6H, m), 3.06(2H, t, J=8.1Hz), 3.62(2H, s), 3.72(2H, s), 4.14(4H, s), 7.45(4H, s), 7.58(4H, s).

【0484】

製造例51: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(6-メチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド [化合物No. 51]の合成

【0485】

実施例51-1: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(6-メチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド [化合物No. 51]の合成

実施例47-3で得られた化合物104.9mgをメタノール3.2mlに溶解し、6-メチルピリジン-2-カルボキシアルデヒド36.3mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム31.4mgを加え酢酸にてpHを5に調整し、室温で14時間攪拌した。反応終了後、反応液に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて分液抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩75.9mgを白色固体として得た。

【0486】

MS(FAB, Pos.) : m/z = 525 [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) : δ = 0.88(6H, t, J=7.3Hz), 1.60-1.80(4H, m), 2.74(3H, s), 2.88-3.00(4H, m), 3.84(2H, s), 4.12(2H, s), 4.17(2H, s), 4.28(2H, s), 7.48-7.60(6H, m), 7.72(1H, d, J=

10

20

30

40

【0487】

製造例52: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(6-ブロモピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド [化合物No. 52]の合成

【0488】

実施例52-1: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(6-ブロモピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド [化合物No. 52]の合成

実施例47-3で得られた化合物104.9mgをメタノール3.2mlに溶解し、6-ブロモピリジン-2-アルデヒド55.8mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム31.4mgを加え酢酸にてpHを5に調整し、室温で14時間攪拌した。反応終了後、反応液に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて分液抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩91.9mgを白色固体として得た。

【0489】

MS(FAB, Pos.): m/z=590 [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 0.88(6H, t, J=7.3Hz), 1.60-1.80(4H, m), 2.88-3.00(4H, m), 3.81(2H, s), 3.81(2H, s), 4.09(2H, s), 4.28(2H, s), 7.50-7.62(8H, m), 7.75(1H, t, J=7.6Hz), 7.88(2H, d, J=8.5Hz), 7.95(2H, d, J=8.5Hz).

【0490】

製造例53: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(3-メチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド [化合物No. 53]の合成

【0491】

実施例53-1: 3-メチル-2-ピリジンアルデヒドの合成

市販の2,3-ルチジン5.00gをジクロロメタン50mlに溶解し、0℃に冷却した後にメタクロロ過安息香酸 12.1gを加えて室温で2時間攪拌した。反応終了後、ジクロロメタンを加え、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗製2,3-ルチジン-N-オキシド3.16gを得た。このうちの2.00gをジクロロメタン40mlに溶解し、0℃にした後、トリフルオロ酢酸無水物4.49mlを加えて室温で4時間、45℃で3時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をメタノール30mlに溶解し、pH=10になるまでナトリウムメトキサイド/メタノール溶液を加えた。室温で1時間攪拌した後に溶媒を留去し、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、3-メチル-2-ヒドロキシメチルピリジン1.30gを得た。このうちの605.3mgをクロロホルム30mlに溶解し、二酸化マンガン(化学処理品)3.03gを加えて70℃で2時間攪拌した。反応終了後、触媒をセライト濾過によって除去し溶媒を濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物419.8mgを淡橙色液体として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=122 [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ = 2.67(3H, s), 7.40(1H, dd, J=7.8, 4.6Hz), 7.64(1H, d, J=7.8Hz), 8.67(1H, d, J=4.6Hz), 10.2(1H, s).

【0492】

実施例53-2: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(3-メチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド [化合物No. 53]の合成

実施例47-3で得られた化合物104.9mgをメタノール3.2mlに溶解し、実施例53-1で得られた化合物36.3mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム31.4mgを加え酢酸にてpHを5に調整し、室温で14時間攪拌した。反応終了後、反応液に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて分液抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩91.5mgを白色固体として得た。

MS (FAB, Pos.) $m/z=525$ [M+H]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.88 (6H, t, *J* = 7.3Hz), 1.60-1.80 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.95 (4H, t, *J* = 7.1Hz), 3.84 (2H, s), 4.16 (2H, s), 4.25 (2H, s), 4.28 (2H, s), 7.53 (2H, d, *J* = 8.5Hz), 7.55 (2H, d, *J* = 8.3Hz), 7.62 (2H, s), 7.76 (1H, dd, *J* = 4.8, 7.6Hz), 7.83 (2H, d, *J* = 8.5Hz), 7.86 (2H, d, *J* = 8.3Hz), 8.22 (1H, d, *J* = 7.6Hz), 8.65 (1H, d, *J* = 4.9Hz).

【0494】

製造例54: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(キノリン-4-イルメチル)-アミノ]メチル)ベンズアミド [化合物No. 54]の合成

【0495】

実施例54-1: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(キノリン-4-イルメチル)-アミノ]メチル)ベンズアミド [化合物No. 54]の合成

10

実施例47-3で得られた化合物104.9mgをメタノール3.2mlに溶解し、キノリン-4-アルデヒド47.2mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム31.4mgを加え酢酸にてpHを5に調整し、室温で14時間攪拌した。反応終了後、反応液に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて分液抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩76.4mgを白色固体として得た。

【0496】

MS (FAB, Pos.) $m/z=561$ [M+H]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.88 (6H, t, *J* = 7.3Hz), 1.60-1.80 (4H, m), 2.95 (4H, br), 3.92 (2H, s), 4.17 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.41 (2H, s), 7.48-7.60 (6H, m), 7.82-7.96 (5H, m), 8.02-8.28 (3H, m), 8.40 (1H, d, *J* = 8.3Hz), 9.16 (1H, d, *J* = 5.4Hz).

20

【0497】

製造例55: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(キノリン-2-イルメチル)-アミノ]メチル)ベンズアミド [化合物No. 55]の合成

【0498】

実施例55-1: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(キノリン-2-イルメチル)-アミノ]メチル)ベンズアミド [化合物No. 55]の合成

実施例47-3で得られた化合物81.2mgをメタノール3.2mlに溶解し、キノリン-2-アルデヒド36.5mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム24.3mgを加え酢酸にてpHを5に調整し、室温で14時間攪拌した。反応終了後、反応液に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて分液抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩77.8mgを白色固体として得た。

30

【0499】

MS (FAB, Pos.) $m/z=560$ [M+H]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.88 (6H, t, *J* = 7.3Hz), 1.60-1.80 (4H, m), 2.96 (4H, br), 3.88 (2H, s), 4.03 (2H, s), 4.18 (2H, s), 4.28 (2H, s), 7.50-7.61 (6H, m), 7.70-8.04 (7H, m), 8.13 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 8.20 (1H, d, *J* = 8.8Hz), 8.70 (1H, d, *J* = 8.3Hz).

【0500】

40

製造例56: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(5-メチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル)ベンズアミド [化合物No. 56]の合成

【0501】

実施例56-1: 5-メチル-2-ピリジンアルデヒドの合成

実施例53-1同様の操作によって2,5-ルチジンを原料に5-メチルピリジン-2-アルデヒド439.9mgを得た。

MS (FAB, Pos.) $m/z=122$ [M+H]⁺

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ = 2.46 (3H, s), 7.67 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.4Hz), 7.89 (1H, d, *J* = 7.9Hz), 8.62 (1H, d, *J* = 1.4Hz), 10.05 (1H, s).

実施例56-2: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-[[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(5-メチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド [化合物No. 56]の合成

実施例47-3で得られた化合物79.4mgをメタノール2.4mlに溶解し、実施例56-1で得られた化合物27.5mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム23.8mgを加え酢酸にてpHを5に調整し、室温で14時間攪拌した。反応終了後、反応液に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて分液抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩63.0mgを白色固体として得た。

【0503】

MS(FAB, Pos.) : m/z = 525 [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) : δ = 0.88(6H, t, J=7.3Hz), 1.60-1.80(4H, m), 2.44(3H, s), 2.95(4H, br), 3.80(2H, s), 4.13(2H, s), 4.16(2H, s), 4.28(2H, s), 7.53(2H, d, J=7.8Hz), 7.55(2H, d, J=7.8Hz), 7.58(2H, s), 7.86(4H, d, J=7.8Hz), 7.95(1H, d, J=8.3Hz), 8.30(1H, dd, J=1.5, 8.3Hz), 8.66(1H, d, J=1.5Hz).

【0504】

製造例57: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-[[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]メチル}ベンズアミド [化合物No. 57]の合成

【0505】

実施例57-1: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-[[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]メチル}ベンズアミド [化合物No. 57]の合成

実施例47-3で得られた化合物100mgをメタノール5.0mlに溶解し、ピリジン-3-アルデヒド(東京化成社製)44.8μl、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム44.9mgを加えた後、反応液を酢酸にてpHを約5に調整し、室温にて65時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩95.8mgを白色固体として得た。

【0506】

MS(FAB, Pos.) : m/z = 511 [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) : δ = 0.87(6H, t, J=7.2Hz), 1.68-1.79(4H, m), 2.85-2.96(4H, m), 3.78-4.06(5H, m), 4.25(2H, d, J=5.3Hz), 7.59-7.63(6H, m), 7.89(2H, d, J=8.7Hz), 7.95(2H, d, J=8.5Hz), 7.98-8.00(1H, m), 8.66(1H, d, J=8.1Hz), 8.79(1H, d, J=5.0Hz), 9.10(1H, s), 10.48(1H, s), 10.65(1H, brs), 14.78(1H, brs).

【0507】

製造例58: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-[[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(ピリジン-4-イルメチル)-アミノ]メチル}ベンズアミド [化合物No. 58]の合成

【0508】

実施例58-1: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-[[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(ピリジン-4-イルメチル)-アミノ]メチル}ベンズアミド [化合物No. 58]の合成

実施例47-3で得られた化合物100mgをメタノール5.0mlに溶解し、ピリジン-4-アルデヒド(東京化成社製)44.8μl、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム44.9mgを加えた後、反応液を酢酸にてpH約5に調整し、室温にて65時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩106mgを白色固体として得た。

【0509】

MS(FAB, Pos.) : m/z = 511 [M+H]⁺

10

20

30

40

1-4. 08 (5H, m), 4. 25 (2H, d, J=5. 3Hz), 7. 59-7. 64 (6H, m), 7. 89 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 96 (2H, d, J=8. 4Hz), 8. 20 (2H, d, J=6. 6Hz), 8. 86 (2H, d, J=6. 6Hz), 10. 50 (1H, s), 10. 73 (1H, brs), 14. 87 (1H, brs).

【0510】

製造例59: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-[[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(3-エトキシピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル]ベンズアミド[化合物No. 59]の合成

【0511】

実施例59-1: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-[[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(3-エトキシピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル]ベンズアミド[化合物No. 59]の合成

実施例47-3で得られた化合物104mgをメタノール5.0mlに溶解し、Marsais, F et al, シンセシス (Synthesis), 235 (1982)に記載の方法で合成した3-エトキシ-2-ピリジンアルデヒド74.7mg、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム46.6mgを加えた後、反応液を酢酸にてpH約5に調整し、室温にて65時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩132mgを白色固体として得た。

【0512】

MS (FAB, Pos.): m/z=555 [M+H]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ = 0. 87 (6H, t, J=7. 3Hz), 1. 37 (3H, t, J=7. 0Hz), 1. 67-1. 79 (4H, m), 2. 86-2. 96 (4H, m), 3. 42-3. 82 (2H, m), 4. 12-4. 20 (4H, m), 4. 25-4. 30 (4H, m), 7. 65 (2H, s), 7. 77 (1H, brs), 7. 86-7. 88 (4H, m), 7. 98 (1H, brs), 8. 40 (1H, d, J=5. 1Hz), 10. 39 (1H, brs), 10. 57 (1H, brs).

【0513】

製造例60: [4-(4-[[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]ベンジルオキシ)ブチル]ジプロピルアミン[化合物No. 60]の合成

【0514】

実施例60-1: 4-[[N-Boc(N-1-メタンスルホニル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]ベンジルクロライドの合成

実施例35-2で得られた化合物257mgをジクロロメタン5.0mlに溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 423 μl、次いで氷浴中メタンスルホニルクロリド157 μlを加え窒素雰囲気下室温で一晩攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキササン/アセトン)により精製、標記の化合物302mgを黄色油状物として得た。

【0515】

MS (FAB, Pos.): m/z=414 [M+H]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ = 1. 31 (9H, s), 3. 59 (3H, brs), 4. 51 (2H, s), 4. 63 (2H, brs), 4. 74 (2H, s), 7. 05 (1H, d, J=1. 7Hz), 7. 26 (2H, d, J=8. 1Hz), 7. 40 (2H, d, J=8. 1Hz), 7. 52 (1H, d, J=1. 7Hz)

【0516】

実施例60-2: 4-ジプロピルアミノ-1-ブタノールの合成

4-アミノ-1-ブタノール(東京化成社製)1.03gを無水メタノール20mlに溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム2.18g、酢酸5.00ml、プロピオンアルデヒド2.08mlを加えて窒素雰囲気下室温で1週間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去、クロロホルムに溶解し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去

10

20

30

40

MS(FAB, Pos.): $m/z=174$ [M+H]⁺

【0517】

実施例60-3: [4-(4-{[N-Boc(N-1-メタンスルホニル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジルオキシ)ブチル]ジプロピルアミンの合成

実施例60-1で得られた化合物146mgをジクロロメタン2.0mlに溶解し、炭酸水素カリウム53.0mg、実施例60-2で得られた化合物61.1mgを加え室温で6日間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて攪拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製、標記の化合物158mgを無色結晶として得た。

10

【0518】

MS(FAB, Pos.): $m/z=551$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 1.04(6H, t, J=7.3Hz), 1.44(9H, s), 1.63-1.68(2H, m), 1.86-1.95(4H, m), 2.07-2.12(2H, m), 3.09-3.22(4H, m), 3.41(3H, brs), 3.49(2H, m), 3.75(2H, s), 4.65(2H, s), 4.74(2H, s), 7.04(1H, d, J=1.7Hz), 7.31(1H, d, J=1.7Hz), 7.36(2H, d, J=8.1Hz), 7.45(1H, d, J=8.1Hz).

【0519】

実施例60-4: [4-(4-{[N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジルオキシ)ブチル]ジプロピルアミンの合成

実施例60-3で得られた化合物158mgを無水メタノール1.0mlに溶解し、1mol/l塩化水素/ジエチルエーテル溶液5.00mlを加えて室温で3時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去、これに1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで洗浄した。水層を乾固しクロロホルムで抽出することにより標記の化合物81.2mgを白色結晶として得た。

20

MS(FAB, Pos.): $m/z=373$ [M+H]⁺

【0520】

実施例60-5: [4-(4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジルオキシ)ブチル]ジプロピルアミン[化合物No. 60]の合成

実施例60-4で得られた化合物81.2mgを無水メタノール2.0mlに溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム27.4mg、酢酸3.00ml、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド31.4mgを加えて窒素雰囲気下60℃で4日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去、クロロホルムに溶解し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌した。水層をクロロホルムで洗浄、これを濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製、塩酸処理し標記の化合物の塩酸塩63.0mgを白色固体として得た。

30

【0521】

MS(FAB, Pos.): $m/z=453$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆+D₂O): δ = 0.88(6H, t, J=7.2Hz), 1.42(2H, t, J=6.9Hz), 1.69-1.79(6H, m), 2.89-2.91(4H, m), 2.92-3.00(2H, m), 3.44(2H, t, J=6.1Hz), 4.16(4H, s), 4.39(2H, s), 4.72(2H, s), 7.27(2H, d, J=8.2Hz), 7.43(2H, d, J=8.2Hz), 7.50(2H, s), 7.52(2H, s).

【0522】

製造例61: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No. 61]の合成

40

【0523】

実施例61-1: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No. 61]の合成

実施例47-3で得られた化合物99.3mgをDMF 3.0mlに溶解し、炭酸カリウム 81.8mg、2-クロロメチルベンゾイミダゾール(アルドリッチ社製)43.4mgを加え60℃にて17時間攪拌した。反応終了後、反応溶媒を留去し、水を加え、クロロホルムにて分液抽出した。有機層を無

クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物70.0mgを白色固体として得た。

【0524】

MS(FAB, Pos.) : $m/z=550$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 0.82(6H, t, J=7.1Hz), 1.42(4H, sext., J=7.1Hz), 2.31(4H, t, J=7.1Hz), 3.47(2H, s), 3.71(2H, s), 3.72(2H, s), 3.85(2H, s), 7.26(2H, d, J=8.5Hz), 7.44-7.62(4H, m), 7.60(2H, d, J=8.3Hz), 7.68(2H, d, J=8.5Hz), 7.91(2H, d, J=8.3Hz).

【0525】

製造例62 : N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(2-メチルチアゾール-4-イルメチル)アミノ]メチル)ベンズアミド [化合物No. 62]の合成

【0526】

実施例62-1 : N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(2-メチルチアゾール-4-イルメチル)アミノ]メチル)ベンズアミド [化合物No. 62]の合成

実施例47-3で得られた化合物99.3mgをDMF 3.0mlに溶解し、炭酸カリウム 81.8mg、4-クロロメチル-2-メチルチアゾール(ランカスター社製)47.9mgを加え60℃にて17時間攪拌した。反応終了後、反応溶媒を留去し、水を加え、クロロホルムにて分液抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物の塩酸塩31.2mgを白色固体として得た。

【0527】

MS(FAB, Pos.) : $m/z=531$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 0.87(6H, t, J=7.3Hz), 1.62-1.81(4H, m), 2.68(3H, s), 2.91(4H, br), 3.82(2H, s), 4.10(2H, s), 4.26(4H, s), 7.52-7.70(7H, m), 7.88(2H, d, J=8.5Hz), 7.95(2H, d, J=8.1Hz).

【0528】

製造例63 : N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(イソキノリン-1-イルメチル)アミノ]メチル)ベンズアミド [化合物No. 63]の合成

【0529】

実施例63-1 : イソキノリン-1-アルデヒドの合成

イソキノリン-1-イル-メタノール 123.7mgをクロロホルム 6.2mlに溶解させ、二酸化マンガ(化学処理品) 1.24gを加え、室温にて30分間攪拌した。反応液をセライトを用いてろ過し、溶媒を留去し真空乾燥させ、標記の化合物 103.9mgを褐色固体として得た。

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) : δ = 7.72-7.80(2H, m), 7.88-7.96(2H, m), 8.77(1H, d, J=5.4Hz), 9.30-9.36(1H, m), 10.3(1H, s).

【0530】

実施例63-2 : N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(イソキノリン-1-イルメチル)アミノ]メチル)ベンズアミド [化合物No. 63]の合成

実施例47-3で得られえた化合物80mgをメタノール5.0mlに溶解し、実施例63-1で得られた化合物59.9mg、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム35.9mgを加えた後、反応液を酢酸にてpH約5に調整し、室温にて14時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩97.1mgを白色固体として得た。

【0531】

MS(FAB, Pos.) : $m/z=561$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 0.87(6H, t, J=7.4Hz), 1.67-1.78(4H, m), 2.86-2.93(4H, m), 3.92(2H, s), 4.25-4.26(2H, m), 4.36(2H, s), 4.78(2H, brs), 7.57-7.65(6H, m), 7.81-7.86(4H, m).

1H, s), 10.48 (1H, brs).

【0532】

製造例64: N-(4-ジブロピルアミノメチルフェニル)-4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No.64]の合成

【0533】

実施例64-1: 4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-カルボキシアルデヒドの合成

(4-メトキシ-3,5-ジメチル-ピリジン-2-イル)メタノール(東京化成)300mgをクロロホルム15mlに溶解し、二酸化マンガン(化学処理品)3.00gを加えて3時間攪拌した。反応終了後、溶液をセライトろ過して溶媒を留去し、標記の化合物を白色固体として297mg得た。

10

【0534】

実施例64-2: N-(4-ジブロピルアミノメチルフェニル)-4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No.64]の合成

実施例47-3で得られた化合物70.1mgをメタノール5mlに溶解し、実施例64-1で得られた化合物55.2mg、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム31.5mgを加えた後、反応液を酢酸にてpH約5に調整し、室温にて21時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩36.4mgを白色固体として得た。

20

【0535】

MS(FAB, Pos.): m/z = 569 [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 0.87 (6H, t, J=7.3Hz), 1.69-1.78 (4H, m), 2.18 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.86-2.95 (4H, m), 3.79 (2H, s), 3.96 (3H, s), 4.13 (2H, s), 4.25-4.26 (4H, m), 7.57-7.61 (4H, m), 7.67 (2H, s), 7.84-7.87 (4H, m), 8.56 (1H, s).

【0536】

製造例65: 4-([ビス[1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]アミノ]メチル)-N-(4-ジブロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド[化合物No.65]の合成

【0537】

実施例65-1: 4-([ビス[1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]アミノ]メチル)-N-(4-ジブロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド[化合物No.65]の合成

実施例19-3で得られた化合物50.8mgを無水クロロホルム2.0mlに溶解させた。そこへトリエチルアミン0.049ml、次いでp-トルエンスルホニルクロライド(関東化学社製)57.2mgを加えて室温で16時間攪拌した。反応後クロロホルム3.0ml加えて、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)により精製し、標記の化合物15.2mgを白色固体として得た。

30

【0538】

MS(FAB, Pos.): m/z = 809 [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 0.82 (6H, t, J=7.3Hz), 1.42 (4H, sext., J=7.5Hz), 2.32 (4H, t, J=7.3Hz), 2.37 (6H, s), 3.48 (2H, s), 4.00 (2H, s), 4.05 (4H, s), 7.04 (2H, d, J=8.4Hz), 7.08 (2H, d, J=1.8Hz), 7.27 (2H, d, J=8.5Hz), 7.35 (4H, d, J=8.1Hz), 7.70-7.77 (10H, m), 10.14 (1H, s).

40

【0539】

製造例66: 4-([ビス[1-(メタンスルホニル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]アミノ]メチル)-N-(4-ジブロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド[化合物No.66]の合成

【0540】

実施例66-1: 4-([ビス[1-(メタンスルホニル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]アミノ]メチル)-N-(4-ジブロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド[化合物No.66]の合成

エチルアミン0.054ml、次いでメタンスルホニルクロライド(東京化成社製)0.027mlを加えて室温で17時間攪拌した。反応後クロロホルム3.0ml加えて、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)により精製し、標記の化合物31.7mgを白色固体として得た。

【0541】

MS(FAB, Pos.): $m/z = 656 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.82$ (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.42 (4H, sext., $J=7.2\text{Hz}$), 2.32 (4H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.47 (2H, s), 3.66 (6H, s), 4.01 (2H, s), 4.04 (4H, s), 7.03 (2H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.26 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.41 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.69 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.89 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 10.17 (1H, s).

10

【0542】

製造例67: 2-([4-(4-ジプロピルアミノメチルフェニルカルバモイル)ベンジル]-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル)イミダゾール-1-カルボン酸エチルエステル[化合物No. 67]の合成

【0543】

実施例67-1: 2-([4-(4-ジプロピルアミノメチルフェニルカルバモイル)ベンジル]-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル)イミダゾール-1-カルボン酸エチルエステル[化合物No. 67]の合成

実施例49-1で得られた化合物66.2mgを無水クロロホルム2.7mlに溶解させた。そこへトリエチルアミン0.028ml、次いでクロロギ酸エチル(関東化学社製)0.015mlを加えて室温で6時間攪拌した。反応後クロロホルム3.0ml加えて、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記の化合物65.2mgを黄色粘性固体として得た。

20

【0544】

MS(FAB, Pos.): $m/z = 586 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.82$ (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.30 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.42 (4H, sext., $J=7.5\text{Hz}$), 2.32 (4H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.47 (2H, s), 3.54 (3H, s), 3.79 (4H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 3.99 (2H, s), 4.33 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.76 (1H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.40 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.69 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.87 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 10.14 (1H, s).

30

【0545】

製造例68: 4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-N-メチルベンズアミド[化合物No. 68]の合成

【0546】

実施例68-1: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)メチルアミンの合成

無水酢酸(関東化学社製)1.23mlを氷冷し、そこへギ酸(関東化学社製)0.604mlを加えた。50℃で2時間攪拌した。放冷後、無水THF1.0mlを加えて0℃で攪拌した。そこへ実施例19-2で得られた化合物1.075gを溶解したTHF溶液2.0mlを加えて15分攪拌した。反応後、溶媒を留去した。

水素化アルミニウムリチウム(和光純薬社製)493mgと無水THF 10mlを氷冷下で攪拌した。そこへ先ほど得られた化合物のTHF溶液24mlを加えて4時間加熱還流した。硫酸ナトリウム10水和物で反応を停止した。20%水酸化ナトリウム水溶液2.0mlを加えて、セライトろ過した。溶媒を留去した。クロロホルム50mlを加えて飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)により精製し、標記の化合物131.2mgを黄色油状物として得た。

40

【0547】

MS(FAB, Pos.): $m/z = 221 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.87$ (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.45 - 1.52 (4H, m), 2.35 - 2.38 (4H, m), 2.85 (3H, s), 3.48 (2H, s), 6.59 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.15 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

実施例68-2:4-[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-N-メチルベンズアミド[化合物No.68]の合成

実施例2-2で得られた化合物278mg、HOBt 95.9mg、DCC 147mgを無水DMF 11.0mlに溶解し、室温で19時間攪拌した。そこへ実施例68-1で得られた化合物128mgのDMF溶液1.2mlを加えて室温で20時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去した。クロロホルムに溶解し、1mol/l塩酸を加えて分液し、水層に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えて、pHを11に調整した。この水層をクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。塩酸処理の後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)により精製し、標記の化合物の塩酸塩10.2mgを白色固体として得た。

【0549】

MS(FAB, Pos.): $m/z=514[M+H]^+$

1H -NMR(500MHz, DMSO- d_6): $\delta=0.78(6H, t, J=7.3Hz)$, $1.63(4H, m)$, $2.83(4H, m)$, $3.36(3H, s)$, $4.06(4H, s)$, $4.22(2H, s)$, $7.14(2H, d, J=8.1Hz)$, $7.22(2H, d, J=8.3Hz)$, $7.26(2H, d, J=8.3Hz)$, $7.51(2H, d, J=8.3Hz)$, $7.59(4H, s)$.

【0550】

製造例69: N,N-ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-N',N'-ジプロピルノナン-1,9-ジアミン[化合物No.69]の合成

【0551】

実施例69-1: (9-アミノノニル)カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

ノナン-1,9-ジアミン230mgをクロロホルム5.0mlとDMF 10mlに溶解し、そこへジ-t-ブトキシジカルボネートを317mg加えた。室温で30分攪拌した後に濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製し、標記の化合物70.0mgを無色粘性液体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=259[M+H]^+$

【0552】

実施例69-2: (9-ジプロピル)アミノノニルカルバミン酸t-ブチルエステルの合成

実施例69-1で得られた化合物299mgを無水メタノール7.0mlに溶解し、オルトギ酸トリメチル0.633mlを加え、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム145mgを徐々に加えた。これを室温へ戻し1時間攪拌した。反応終了後メタノールを留去し、水とクロロホルムを加えて有機層を抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)によって精製し、標記の化合物122mgを淡黄色粘性液体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=343[M+H]^+$

【0553】

実施例69-3: N,N-ジプロピルノナン-1,9-ジアミンの合成

実施例69-2で得られた化合物122mgをメタノール1.0mlに溶解し、これに1mol/l塩化水素/ジエチルエーテル溶液を2.0ml加えて室温で2時間攪拌した。これを濃縮して乾燥し、カラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、標記の化合物の塩酸塩6.0mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=243[M+H]^+$

【0554】

実施例69-4: N,N-ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-N',N'-ジプロピルノナン-1,9-ジアミン[化合物No.69]の合成

実施例69-3で得られた化合物6.0mgを無水メタノール2.0mlに溶解し2-イミダゾールカルボキシアリデヒド6.00mgを加えた後に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム3.00mgを徐々に加えた。これを室温へ戻し1時間攪拌した。反応終了後メタノールを留去し、水とクロロホルムを加えて有機層を抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)によって精製し、さらに酢酸エチルで洗浄することにより、標記の化合物の塩酸塩5.80mgを淡黄色粘性液体とし

10

20

30

40

【0555】

MS(FAB, Pos.): $m/z=403$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆): $\delta=0.90$ (6H, t, $J=7.3$ Hz), 1.12 – 1.37 (12H, m), 1.60 – 1.68 (6H, m), 2.36 – 2.40 (2H, m), 2.94 – 3.02 (6H, m), 4.12 (4H, s), 7.67 (4H, s).

【0556】

製造例70: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(キノリン-3-イルメチル)-アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No. 70]の合成

【0557】

実施例70-1: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(キノリン-3-イルメチル)-アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No. 70]の合成

10

氷浴下、実施例47-3で得られた化合物80.0mg、3-キノリンカルボキシアルデヒド(アルドリッチ社)43.3mgに無水メタノール 4.0mlを加えて溶かし、シアノ水素化ホウ素ナトリウム26.4mg、更に酢酸を1.0ml加えpHを5にして5分間攪拌し、氷浴から出して室温で16時間攪拌した。反応終了後、メタノールを留去し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてpHを11~12にしてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製した。これを塩酸処理することにより標記の化合物の塩酸塩20.7mgを白色結晶として得た。

【0558】

MS(FAB, Pos.): $m/z=561$ [M+H]⁺

20

¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆+D₂O): $\delta=0.88$ (6H, t, $J=7.3$ Hz), 1.62 – 1.76 (4H, m), 2.92 – 2.99 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.95 (2H, s), 4.06 (2H, s), 4.28 (2H, s), 7.52 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.62 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.78 – 8.00 (6H, m), 8.15 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 8.75 (1H, s), 9.17 (1H, s).

【0559】

製造例71: N-(4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-4-ジプロピルアミノメチルベンズアミド[化合物No. 71]の合成

【0560】

実施例71-1: 4-Boc-アミノメチルアニリンの合成

4-アミノベンジルアミン(東京化成社製)2.11gをジクロロメタン40mlに溶解し、トリエチルアミン2.9mlを加えて0℃に冷却した。これにジ-*t*-ブチルジカルボネート3.98gのジクロロメタン溶液2.0mlを滴下した後、室温で3時間攪拌した。反応終了後減圧下で溶媒を留去して、残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下で溶媒を留去して、残渣を真空乾燥することにより標記化合物3.90gを黄色固体として得た。

30

MS(FAB, Pos.): $m/z=223$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): $\delta=1.45$ (9H, s), 3.65 (2H, s), 4.19 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 4.74 (1H, brs), 6.64 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.07 (2H, d, $J=8.1$ Hz).

【0561】

実施例71-2: 4-(N-Boc-アミノメチルフェニル)-4-ジプロピルアミノメチルベンズアミドの合成

40

4-アミノメチル安息香酸(東京化成社製)300mgをメタノール4.5mlに溶解し、これにオルトギ酸トリメチル300 μ l、シアノ水素化ホウ素ナトリウム501mgを加えた。0℃まで冷却してプロピオンアルデヒド357mlを加えた後、室温で6時間攪拌した。反応終了後減圧下で溶媒を留去して、残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。その後クロロホルムを加え、水層を1mol/l塩酸で中性にした後、クロロホルムで抽出した。減圧下で溶媒を留去し、残渣を真空乾燥することにより粗生成物193.3mgを白色粘稠固体として得た。これをDMF3.0mlに溶解し、WSCl塩酸塩236mg、HOBt167mgを加えて室温で30分攪拌後、実施例71-1で得られた化合物183mgを加えて室温で一晩攪拌した。反応終了後減圧下で溶媒を留去して、残渣をクロロホルムに溶解し、水、1mol/l水酸化ナトリウム水

去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、標記化合物213mgを淡黄色粘稠液体として得た。

MS(FAB, Pos.) $m/z=440$ [M+H]⁺

【0562】

実施例71-3: N-(4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}フェニル)-4-ジプロピルアミノメチルベンズアミド[化合物No. 71]の合成

実施例71-2により得られた化合物213mgをメタノール1.1mlに溶解し、4mol/l 塩化水素/ジオキサン溶液1.1mlを加えて室温で1.5時間攪拌した。反応終了後減圧下で溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解して1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルムで抽出した。その後飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下で溶媒を留去し、残渣を真空乾燥して粗生成物145mgを白色固体として得た。これをメタノール2.2mlに溶解し、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド123mg、酢酸145μlを加えて0℃まで冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム82.5mgを加えた後室温で一晩攪拌した。反応終了後減圧下で溶媒を留去して、残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下で溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製し、塩酸処理することにより標記化合物の塩酸塩19.0mgを白色固体として得た。

【0563】

MS(FAB, Pos.) $m/z=500$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 0.87(6H, t, J=7.3Hz), 1.62-1.78(4H, m), 2.94(4H, br), 3.62(2H, s), 4.12(4H, s), 4.39(2H, d, J=5.2Hz), 7.49(2H, d, J=8.4Hz), 7.62(4H, s), 7.72(2H, d, J=8.4Hz), 7.80(2H, d, J=8.1Hz), 8.02(2H, d, J=8.1Hz), 10.38(1H, s), 10.79(1H, br).

【0564】

製造例72: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(8-ヒドロキシキノリン-2-イルメチル)-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No. 72]の合成

【0565】

実施例72-1: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(8-ヒドロキシキノリン-2-イルメチル)-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No. 72]の合成

実施例47-3で得られた103mgをメタノール5.0mlに溶解し、8-ヒドロキシキノリン-2-アルデヒド85.2mg、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム46.4mgを加えた後、反応液を酢酸にてpH約5に調整し、室温にて18時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩93.4mgを淡黄色固体として得た。

【0566】

MS(FAB, Pos.): $m/z=577$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 0.87(6H, t, J=7.2Hz), 1.68-1.75(4H, m), 2.84-2.96(4H, m), 3.97-4.29(9H, m), 7.37(1H, d, J=6.4Hz), 7.54-7.62(8H, m), 7.87(2H, d, J=8.7Hz), 7.93(2H, d, J=8.5Hz), 8.01(1H, brs), 8.67(1H, brs), 10.43(1H, s), 10.65(1H, s), 8.56(1H, brs).

【0567】

製造例73: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(5-メチルピラジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No. 73]の合成

【0568】

実施例73-1: 5-メチルピラジン-2-アルデヒドの合成

5-メチルピラジン-2-カルボン酸(東京化成社製)1.25gをメタノール15mlに溶解し、WSCl塩酸塩2.59g、次いでN,N-ジメチルアミノピリジン1.65gを加えた後、室温にて3時間攪拌

、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製した。これをエタノール15ml及びTHF 8mlに溶解し、塩化カルシウム1.11gを加えた後、反応液を0℃に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム757mgを徐々に加えた後、室温にて19時間攪拌した。反応液に1mol/lクエン酸溶液40mlを加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。これをクロロホルム10mlに溶解し、二酸化マンガン(化学処理品)2.2gを加えた後、室温にて1時間攪拌した。反応終了後セライトろ過によって触媒を濾過し、溶媒を留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物を35.9mgを無色油状物として得た。

10

【0569】

実施例73-2: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(5-メチルピラジン-2-イルメチル)アミノ]メチル)ベンズアミド[化合物No.73]の合成
実施例47-3で得られた化合物82.2mgをメタノール5.0mlに溶解し、実施例73-1で得られた化合物35.9mg、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム36.9mgを加えた後、反応液を酢酸にてpHを約5に調整し、室温にて16時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩84.0mgを淡黄色固体として得た。

20

【0570】

MS(FAB, Pos.): m/z = 526 [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 0.87(6H, t, J=7.3Hz), 1.69-1.78(4H, m), 2.47(3H, s), 2.86-2.95(4H, m), 3.82(2H, s), 3.85(2H, s), 4.11(2H, s), 4.26(2H, d, J=5.2Hz), 7.58-7.62(6H, m), 7.88-7.89(2H, d, J=8.7Hz), 7.95-7.96(2H, d, J=8.4Hz), 8.47(1H, dd, J=0.6, 1.3Hz), 8.69(1H, d, J=1.4Hz), 10.47(1H, s), 10.70(1H, brs), 14.51(1H, brs).

【0571】

製造例74: N-(4-ジプロピルアミノブチル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(5-メチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル)ベンズアミド[化合物No.74]の合成

【0572】

実施例74-1: N-(4-ジプロピルアミノブチル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(5-メチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル)ベンズアミド[化合物No.74]の合成

氷浴下、実施例1-4で得られた化合物120mg、実施例56-1で得られた化合物5.4mgに無水メタノール 7.0mlで溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム46.9mg、更に酢酸を2.0ml加えpHを5にして5分間攪拌した。その後氷浴から出して室温で16時間攪拌した。反応終了後、メタノールを留去し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてpHを11~12にしてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)により精製し、メタノール、1mol/l塩酸を加え、留去して標記の化合物の塩酸塩89.7mgを白色結晶として得た。

30

【0573】

MS(FAB, Pos.): m/z = 491 [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆+D₂O): δ = 0.90(6H, t, J=7.3Hz), 1.54-1.62(2H, m), 1.63-1.69(6H, m), 2.43(3H, s), 2.97-3.00(4H, m), 3.07(3H, t, J=8.3Hz), 3.28(2H, t, J=6.8Hz), 3.75(2H, s), 4.08(2H, s), 4.13(2H, s), 7.45(2H, d, J=8.1Hz), 7.58(2H, s), 7.73(2H, d, J=8.1Hz), 7.91(1H, d, J=8.1Hz), 8.26(1H, d, J=8.5Hz), 8.65(1H, s).

【0574】

製造例75: N-(4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(5-メチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル)ベンジル)-N', N'-ジプロピルブタン-1,4-ジアミン[化合物No.75]の合

40

【0575】

実施例75-1: (4-ジプロピルアミノブチル)-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジル)カルバミン酸-t-ブチルエステルの合成

実施例25-4で得られた化合物0.78gをメタノール20mlに溶解させ、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド214.6mgを加え、室温にて17時間攪拌した。溶媒を留去した後、真空乾燥し、メタノール15mlに溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム217.8mgを加え、室温にて45分間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を10ml加え、室温にて15分間攪拌した。反応溶液に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物1.01gを黄色固体として得た。

10

【0576】

MS(FAB, Pos.): $m/z=472$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ = 0.86(6H, t, J=7.3Hz), 1.26-1.49(17H, m), 2.32-2.35(6H, m), 3.12(1H, brs), 3.21(1H, brs), 3.79(2H, brs), 3.92(2H, brs), 4.12(1H, brs), 4.13(1H, brs), 6.99(2H, s), 7.20(2H, brs), 7.25(2H, d, J=7.5Hz).

【0577】

実施例75-2: (4-ジプロピルアミノブチル)-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(5-メチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジル)カルバミン酸-t-ブチルエステルの合成

実施例75-1で得られた化合物61.6mgをメタノール2.0mlに溶解させ、実施例56-1で得られた化合物23.8mgを加え、シアノ水素化ホウ素ナトリウム15.8mgを加えた。反応溶液に酢酸を加えてpHを5に調整した後、室温にて17時間攪拌した。反応溶液に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物36.7mgを黄色固体として得た。

20

【0578】

MS(FAB, Pos.): $m/z=577$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ = 0.85(6H, t, J=7.3Hz), 1.38-1.45(14H, m), 1.49(3H, brs), 2.31-2.53(9H, m), 3.11(1H, brs), 3.20(1H, brs), 3.63(2H, s), 3.67(2H, s), 3.75(2H, s), 4.37(1H, brs), 4.41(1H, brs), 7.05(2H, brs), 7.16-7.19(3H, m), 7.30(2H, d, J=7.8Hz), 7.49(1H, d, J=7.6Hz), 8.46(1H, brs).

30

【0579】

実施例75-3: N-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(5-メチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジル)-N', N'-ジプロピルブタン-1,4-ジアミン[化合物No.75]の合成

実施例75-2で得られた化合物35.5mgをメタノール1.0mlに溶解させ、1mol/lの塩化水素/ジエチルエーテル溶液2mlを加え、40℃にて1時間攪拌した。溶媒を留去し、標記の化合物の塩酸塩36.9mgを黄色固体として得た。

【0580】

MS(FAB, Pos.): $m/z=477$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 0.91(6H, t, J=7.3Hz), 1.60-1.68(8H, m), 2.38(3H, s), 2.92-3.05(8H, m), 3.71(2H, s), 3.91(2H, brs), 4.06(2H, s), 4.09(2H, s), 7.45(4H, s), 7.56(2H, s), 7.70(1H, d, J=7.8Hz), 8.00(1H, d, J=7.8Hz), 8.53(1H, brs).

40

【0581】

製造例76: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(5-メチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No.76]の合成

【0582】

チル)アミノ]メチル}ベンズアミドの合成

実施例47-3で得られた化合物98.9mgをメタノール3.0mlに溶解し、実施例56-1で得られた化合物35.3mgを加え、室温にて15時間攪拌した後、反応溶媒を留去し、残渣を真空乾燥させた。この残渣を再びメタノール3.0mlに溶解させ、氷冷攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム16.5mgを加え室温で1.5時間攪拌した。反応終了後、反応溶媒を留去し残渣に水を加え、クロロホルムにて分液抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物40.0mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.) : m/z=445 [M+H]⁺

【0583】

実施例76-2: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(5-メチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド [化合物No. 76]の合成

実施例76-1で得られた化合物40.0mgをメタノール1.2mlに溶解し、1-メチルイミダゾール-2-アルデヒド11.9mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム11.3mgを加え酢酸にてpHを5に調整し、室温で14時間攪拌した。反応終了後、反応液に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて分液抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩42.5mgを白色固体として得た。

【0584】

MS(FAB, Pos.) : m/z=539 [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) : δ = 0.85(6H, t, J=7.3Hz), 1.59-1.78(4H, m), 2.39(3H, s), 2.94(4H, br), 3.80(2H, s), 4.08(4H, s), 4.25(2H, s), 7.44(2H, s), 7.43-7.55(4H, m), 7.80-7.88(5H, m), 8.20(1H, d, J=4.9Hz), 8.60(1H, s).

【0585】

製造例77: 4-{[ビス(5-メチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド [化合物No. 77]の合成

【0586】

実施例77-1: [4-(4-ジプロピルアミノメチルフェニルカルバモイル)ベンジル]カルバミン酸-t-ブチルエステルの合成

4-(t-ブトキシカルボニルアミノメチル)安息香酸1.95gを、クロロホルム20ml、DMF8.0mlに溶解させ、WSCl塩酸塩 1.50g、HOBt 1.08gを加え、室温にて1時間攪拌した。反応溶液に実施例19-2で得られた化合物1.23g、クロロホルム10mlを加え、室温にて15時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物2.86gを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.) : m/z=440 [M+H]⁺

【0587】

実施例77-2: 4-アミノメチル-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミドの合成

実施例77-1で得られた化合物1.38gを、メタノール10mlに溶解させ、4mol/lの塩化水素/ジオキサン溶液15mlを加え、室温にて30分間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、メタノール中で陰イオン交換樹脂(アンバーライトIRA-410)を加え、pH8に調整した。樹脂を濾別した後、溶媒を留去し、標記の化合物0.79gを黄色固体として得た。

MS(FAB, Pos.) : m/z=340 [M+H]⁺

【0588】

実施例77-3: 4-{[ビス(5-メチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド [化合物No. 77]の合成

実施例77-2で得られた化合物105.7mgをメタノール3.2mlに溶解し、実施例56-1で得られた化合物90.5mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム58.7mgを加え酢酸にてpHを5に調整し、室

10

20

30

40

液を加え、クロロホルムにて分液抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩36.0mgを白色固体として得た。

【0589】

MS(FAB, Pos.): $m/z=550$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): $\delta=0.85$ (6H, t, J=7.3Hz), 1.56-1.76 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.92 (4H, br), 4.00 (2H, s), 4.18 (4H, s), 4.25 (2H, s), 7.49 (2H, d, J=8.8Hz), 7.53 (2H, d, J=8.3Hz), 7.71 (2H, d, J=8.1Hz), 7.81 (2H, d, J=8.1Hz), 7.83 (2H, d, J=8.3Hz), 8.05 (2H, d, J=8.1Hz), 8.57 (2H, s).

【0590】

製造例78: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-([N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(4-メチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル)ベンズアミド[化合物No. 78]の合成

【0591】

実施例78-1: 4-メチル-2-ピリジンアルデヒドの合成

実施例53-1と同様の操作によって2,4-ルチジンを原料に4-メチルピリジン-2-アルデヒド40.5mgを得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=122$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): $\delta=2.46$ (3H, s), 7.35 (1H, d, J=4.9Hz), 7.80 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=4.9Hz), 10.08 (1H, s).

【0592】

実施例78-2: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-([N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(4-メチルピリジン-2-イルメチル)アミノ]メチル)ベンズアミド[化合物No. 78]の合成

実施例47-3で得られた化合物 80.2mgをメタノール 2.4mlに溶解し、実施例78-1で得られた化合物34.6mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム 18.0mgを加えた。酢酸でpHを5付近に調整し、室温で26時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムに溶解後、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製し、標記の化合物40.1mgを白色固体として得た。

【0593】

MS(FAB, Pos.): $m/z=525$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): $\delta=0.82$ (6H, t, J=7.3Hz), 1.42 (4H, sext., J=7.3Hz), 2.32 (4H, t, J=7.3Hz), 2.34 (3H, s), 3.47 (2H, s), 3.64 (2H, s), 3.65 (2H, s), 3.66 (2H, s), 6.86 (1H, s), 7.09-7.11 (2H, m), 7.25 (2H, d, J=8.5Hz), 7.48 (1H, s), 7.57 (2H, d, J=8.5Hz), 7.69 (2H, d, J=8.3Hz), 7.90 (2H, d, J=8.3Hz), 8.35 (1H, d, J=4.9Hz), 10.17 (1H, s), 11.96 (1H, br).

【0594】

製造例79: {2-[4-(4-([ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)ベンジルオキシ)フェニル]エチル}ジプロピルアミン[化合物No. 79]の合成

【0595】

実施例79-1: 4-(2-ジプロピルアミノエチル)フェノールの合成

チラミン(東京化成工業社製)591mgを無水メタノール12mlに溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム812mg、酢酸5.00ml、プロピオンアルデヒド777 μ lを加えて窒素雰囲気下室温で2日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去、ジエチルエーテルに溶解し蒸留水を加えて攪拌した。これをジエチルエーテルで抽出し、蒸留水、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して標記の化合物412mgを茶褐色液体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=222$ [M+H]⁺

【0596】

実施例79-2: {2-[4-(4-([N-Boc(N-1-メタンスルホニル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)ベンジルオキシ)フェニル]エチル}ジプロピルアミンの合成

実施例60-1で得られた化合物260mgをDMF 2.0mlに溶解し、炭酸カリウム86.8mg、実施例79-1で得られた化合物139mgを加え窒素雰囲気下60℃で3日間撹拌した。反応終了後溶媒を除去、クロロホルムに溶解し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて撹拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)により精製、標記の化合物149mgを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=599$ [M+H]⁺

【0597】

実施例79-3: {2-[4-(4-{[N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジルオキシ)フェニル]エチル}ジプロピルアミンの合成 10

実施例79-2で得られた化合物149mgを無水メタノール1.0mlに溶解し、4mol/l 塩化水素/ジオキサン溶液2.00mlを加えて室温で6時間撹拌した。反応終了後溶媒を留去、これに1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで洗浄した。水層を乾固しクロロホルムで抽出することにより標記の化合物67.0mgを無色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=421$ [M+H]⁺

【0598】

実施例79-4: {2-[4-(4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジルオキシ)フェニル]エチル}ジプロピルアミン[化合物No. 79]の合成

実施例79-3で得られた化合物67.0mgを無水メタノール1.5mlに溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム20.0mg、酢酸1.50ml、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド23.0mgを加えて窒素雰囲気下60℃で2日間撹拌した。反応終了後溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製、塩酸処理し標記の化合物の塩酸塩47.1mgを白色固体として得た。 20

MS(FAB, Pos.): $m/z=501$ [M+H]⁺

【0599】

製造例80: [4-(4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジルオキシメチル)ベンジル]ジプロピルアミン[化合物No. 80]の合成

【0600】

実施例80-1: 4-ジプロピルアミノメチル-安息香酸メチルの合成 30

4-アミノメチル安息香酸メチルエステル塩酸塩1.15gを無水メタノール30mlに溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム1.08g、酢酸5.00ml、プロピオンアルデヒド1.03mlを加えて窒素雰囲気下室温で1週間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去、クロロホルムに溶解し1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えpHを9に調整した。これをクロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して標記の化合物1.49gを無色液体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=250$ [M+H]⁺

【0601】

実施例80-2: 4-ジプロピルアミノメチルベンジルアルコールの合成 40

実施例80-1で得られた化合物1.47gを無水THF 50mlに溶解し、氷浴中水素化アルミニウムリチウム671mgを加え室温で1時間撹拌した。反応終了後メタノール、次いで酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加えて撹拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し標記の化合物1.20gを無色液体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=222$ [M+H]⁺

【0602】

実施例80-3: [4-(4-{[N-Boc(N-1-メタンスルホニル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジルオキシメチル)ベンジル]ジプロピルアミンの合成

実施例60-1で得られた化合物225mgをDMF 2.0mlに溶解し、炭酸カリウム75.2mg、実施例80

ム18.0mgを加え同様に窒素雰囲気下60℃で一晩撹拌した。反応終了後溶媒を除去、クロロホルムに溶解し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて撹拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製、標記の化合物194mgを無色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=599$ [M+H]⁺

【0603】

実施例80-4: [4-(4-{[N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジルオキシメチル)ベンジル]ジプロピルアミンの合成

実施例80-3で得られた化合物193mgを無水メタノール1.0mlに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を2.00ml加えて室温で2時間撹拌した。次いで4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液3.00mlを加えpHを2に調整し室温で1時間撹拌した。反応終了後溶媒を留去し、メタノールに溶解後、陰イオン交換樹脂(アンバーライトIRA-410)を加えて放置した。これを濾過し溶媒を留去して標記の化合物136mgを無色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=421$ [M+H]⁺

【0604】

実施例80-5: [4-(4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンジルオキシメチル)ベンジル]ジプロピルアミン[化合物No. 80]の合成

実施例80-4で得られた化合物136mgを無水メタノール3.0mlに溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム40.6mg、酢酸1.00ml、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド46.6mgを加えて窒素雰囲気下60℃で一晩撹拌した。反応終了後溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製、塩酸処理し標記化合物の塩酸塩109mgを白色固体として得た。

【0605】

MS(FAB, Pos.): $m/z=501$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆+D₂O): δ = 0.87(6H, t, J=7.2Hz), 1.78-1.90(4H, m), 2.89-3.08(4H, m), 4.11(2H, s), 4.15(2H, s), 4.58(4H, s), 4.76(4H, s), 7.41-7.53(8H, m), 7.55(4H, s).

【0606】

製造例81: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-([1,2,3]チアジアゾール-4-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No. 81]の合成

【0607】

実施例81-1: [1,2,3]チアジアゾール-4-アルデヒドの合成

[1,2,3]チアジアゾール-4-カルボン酸(アボカド社製)1.19gを10%塩化水素/メタノール溶液35.7mlに溶解させ、14時間加熱還流させた。反応溶媒を留去し、真空乾燥した。これをエタノール18.0ml、THF9.0mlに溶解させ、塩化カルシウム1.39g、水素化ホウ素ナトリウム0.945gを加え、室温にて30分間撹拌した。反応液に1mol/lクエン酸水溶液を加え、酢酸エチルにて分液抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液洗浄、飽和食塩水洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した。これを再びクロロホルム10.5mlに溶解させ、二酸化マンガン(化学処理品)2.10gを加え、室温にて1.5時間撹拌した。反応液をセライトを用いてろ過し、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製、標記の化合物69.2mgを白色固体として得た

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ = 9.31(1H, s), 10.6(1H, s).

【0608】

実施例81-2: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-([1,2,3]チアジアゾール-4-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No. 81]の合成

実施例47-3で得られた化合物77.8mgをメタノール2.3mlに溶解し、実施例81-1で得られた化合物22.2mgを加え、室温にて1.5時間撹拌した。反応液をセライトを用いてろ過し、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製、標記の化合物69.2mgを白色固体として得た

温で19時間攪拌した。反応終了後、反応液に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて分液抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩64.9mgを白色固体として得た。

【0609】

MS(FAB, Pos.): $m/z=518$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆): $\delta=0.88$ (6H, t, $J=7.3$ Hz), 1.60 – 1.80 (4H, m), 2.96 (4H, br), 3.81 (2H, s), 4.08 (2H, s), 4.26 (2H, s), 4.29 (2H, s), 7.53 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.54 (2H, s), 7.59 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.87 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.93 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 9.15 (1H, s).

【0610】

製造例82: 4-([(1-ジメチルスルファモイル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド[化合物No.82]の合成及び4-([(ビス(1-ジメチルスルファモイル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド[化合物No.84]の合成

【0611】

実施例82-1: 4-([(1-ジメチルスルファモイル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド[化合物No.82]の合成及び4-([(ビス(1-ジメチルスルファモイル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド[化合物No.84]の合成

実施例19-3で得られた化合物55.7mgを無水クロロホルム2.2mlに溶解させた。そこへトリエチルアミン0.037ml、次いでジメチルスルファモイルクロリド(東京化成社製)0.026mlを加えて室温で42時間攪拌した。反応後クロロホルム3.0ml加えて、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製し、4-([(1-ジメチルスルファモイル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド[化合物No.82] 14.7mgを白色固体として得た。

【0612】

MS(FAB, Pos.): $m/z=607$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆): $\delta=0.82$ (6H, t, $J=7.3$ Hz), 1.42 (4H, sext., $J=7.3$ Hz), 2.31 (4H, t, $J=7.3$ Hz), 2.76 (6H, s), 3.47 (2H, s), 3.85 (2H, s), 3.91 (2H, s), 3.95 (2H, s), 6.85 (1H, s), 7.10 (2H, d, $J=1.7$ Hz), 7.25 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.49 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.56 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.69 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.88 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 10.15 (1H, s), 11.90 (1H, brs).

【0613】

また、別フラクションより4-([(ビス(1-ジメチルスルファモイル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド[化合物No.84]12.7mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=714$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆): $\delta=0.82$ (6H, t, $J=7.3$ Hz), 1.42 (4H, sext., $J=7.3$ Hz), 2.32 (4H, t, $J=7.3$ Hz), 2.78 (12H, s), 3.42 (2H, s), 4.14 (6H, s), 7.06 (2H, d, $J=1.7$ Hz), 7.26 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.39 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.55 (2H, d, $J=1.7$ Hz), 7.69 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.86 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 10.15 (1H, s).

【0614】

製造例83: 2-([(4-(4-ジプロピルアミノメチルフェニルカルバモイル)ベンジル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)イミダゾール-1-カルボン酸ジメチルアミド[化合物No.83]の合成

【0615】

実施例82-1: 4-([(4-(4-ジプロピルアミノメチルフェニルカルバモイル)ベンジル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)イミダゾール-1-カルボン酸ジメチルアミド[化合物No.83]の合成

10

20

30

40

50

チル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ}メチル)イミダゾール-1-カルボン酸ジメチルアミド[化合物No. 83]の合成

実施例49-1で得られた化合物95.0mgをピリジン5.0mlに溶解し、N、N-ジメチルカルバモイルクロリド20.0mgを加えた。室温で15時間攪拌した後にピリジンを留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。これを濃縮し、カラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、標記の化合物45.4mgを白色固体として得た。

【0616】

MS(FAB, Pos.): m/z=585[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ=0.82(6H, t, J=7.3Hz), 1.38-1.45(4H, m), 2.30-2.38(4H, m), 2.73-2.97(6H, m), 3.33(3H, s), 3.47(4H, m), 3.62(4H, d, J=5.8Hz), 6.79(1H, d, J=1.2Hz), 6.97(1H, d, J=1.4Hz), 7.07(1H, d, J=1.2Hz), 7.26(2H, d, J=6.8Hz), 7.41(2H, d, J=8.3Hz), 7.44(1H, d, J=1.4Hz), 7.69(2H, d, J=8.5Hz), 7.90(2H, d, J=8.3Hz), 10.16(1H, s).

【0617】

製造例84: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(ピラジン-2-イルメチル)-アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No. 85]の合成

【0618】

実施例84-1: ピラジン-2-カルボキシアリドの合成

ピラジン-2-カルボン酸メチルエステル(ランカスター社)400mgを無水エタノール8.0ml、無水THF 4.0mlに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム438mg、塩化カルシウム 646mg加えて室温で68時間攪拌した。1mol/lクエン酸水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製した。これをクロロホルム10mlに溶解し、二酸化マンガン(化学処理品)2.00gをくわえて4時間攪拌した。溶液をセライトろ過して溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製し、標記の化合物を56.0mg得た。

MS(EI, Pos.): m/z= 108[M]⁺

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ=8.78(1H, d, J=2.4Hz), 8.89(1H, d, J=2.4Hz), 9.19(1H, s), 10.17(1H, s).

【0619】

実施例84-2: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(ピラジン-2-イルメチル)-アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No. 85]の合成

実施例47-3で得られた化合物99mg、実施例84-1で得られた化合物51.0mgを無水メタノール 5.0mlで溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム35.6mg、更に酢酸を1.0ml加えpHを5にして5分間攪拌し、室温で17時間攪拌した。反応終了後、メタノールを留去し、1mol/l水酸化ナトリウムを加えてpHを11に調整してクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、塩酸処理することにより標記化合物の塩酸塩16.8mgを白色固体として得た。

【0620】

MS(FAB, Pos.): m/z= 512[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆+D₂O): δ=0.82(6H, t, J=7.3Hz), 1.42(4H, sext., J=7.3Hz), 2.32(4H, t, J=7.5Hz), 3.48(2H, s), 3.71(2H, s), 3.73(2H, s), 3.77(2H, s), 6.85(1H, s), 7.11(1H, s), 7.27(2H, d, J=8.5Hz), 7.56(2H, d, J=8.3Hz), 7.67(2H, d, J=8.5Hz), 7.89(2H, d, J=8.3Hz), 8.51(1H, s), 8.55(1H, s), 8.84(1H, s).

【0621】

製造例85: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No. 86]の合成

【0622】

10

20

30

40

50

実施例85-1:5-メチルイソオキサゾール-3-カルボキシアルデヒドの合成

5-メチルイソオキサゾール-3-カルボン酸メチルエステル(アボカド社)2.00gを無水THF40mlで溶解し、氷浴下、水素化アルミニウムリチウム 0.67gの無水THF溶液20mlを15分間にわたって滴下した。10分後、氷浴から出して室温で1時間攪拌した。反応終了後、無水硫酸ナトリウムを加えた後、20%水酸化ナトリウム水溶液15mlを加えた。溶液をセライトろ過し、溶媒を留去した。これをクロロホルム85mlに溶解し、二酸化マンガン(化学処理品)17.0gをくわえて4時間半攪拌した。反応終了後、溶液をセライトろ過して溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製し、標記の化合物を白色固体として164mg得た。

MS(EI, Pos.): $m/z = 111 [M]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta = 2.53 (3\text{H}, \text{s}), 6.39 (1\text{H}, \text{s}), 10.12 (1\text{H}, \text{s})$.

【0623】

実施例85-2: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No. 86]の合成

実施例47-3で得られた化合物110mg、実施例85-1で得られた化合物58.0mgを無水メタノール 5.0mlで溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム39.4mg、更に酢酸を1.0ml加えpHを5にして5分間攪拌し、その後室温で17時間攪拌した。反応終了後、メタノールを留去し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてpHを11に調整してクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、メタノール、1mol/l塩酸を加え、留去して標記の化合物の塩酸塩21.3mgを白色結晶として得た。

【0624】

MS(FAB, Pos.): $m/z = 515 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$): $\delta = 0.82 (6\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 1.43 (4\text{H}, \text{sext.}, J=7.3\text{Hz}), 2.32 (4\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 2.40 (3\text{H}, \text{s}), 3.48 (2\text{H}, \text{s}), 3.59 (2\text{H}, \text{s}), 3.67 (2\text{H}, \text{s}), 3.70 (2\text{H}, \text{s}), 6.34 (1\text{H}, \text{s}), 6.87 (1\text{H}, \text{s}), 7.12 (1\text{H}, \text{s}), 7.27 (2\text{H}, \text{d}, J=8.5\text{Hz}), 7.54 (2\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz}), 7.68 (2\text{H}, \text{d}, J=8.5\text{Hz}), 7.89 (2\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz})$.

【0625】

製造例86: 4-(4-[(ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンゾイル)-(2-ジプロピルアミノエチル)ピペラジン[化合物No. 87]の合成

【0626】

実施例86-1: 4-(4-[(ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンゾイル)-(2-ジプロピルアミノエチル)ピペラジン[化合物No. 87]の合成

実施例2-2で得られた化合物103.8mgをDMF 3.1mlに溶解させ、DCC 68.8mg、HOBt 45.0mgを加え、室温にて10日間攪拌後、1-(2-ジプロピルアミノエチル)ピペラジン71.1mgを加えさらに同温度にて4日間攪拌した。反応溶媒を留去し、残渣に1mol/l塩酸を加え、クロロホルムにて洗浄した。水層を1mol/l水酸化ナトリウム水溶液にてpH12とし、クロロホルムにて分液抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩52.5mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z = 506 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 0.88 (6\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 1.60-1.76 (4\text{H}, \text{m}), 2.78-3.26 (12\text{H}, \text{m}), 3.48-3.58 (4\text{H}, \text{m}), 3.71 (2\text{H}, \text{m}), 4.14 (4\text{H}, \text{m}), 7.24-7.56 (8\text{H}, \text{m})$.

【0627】

製造例87: N-(4-シクロヘキシルアミノメチルフェニル)-4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No. 88]の合成

【0628】

実施例87-1: シクロヘキシル-(4-ニトロベンジル)カルバミン酸ベンジルエステルの合成

10

20

30

40

50

市販の4-ニトロベンジルアミン塩酸塩1.88gと1mol/l水酸化ナトリウム水溶液12mlを加え、クロロホルム抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を留去した。これを無水メタノール45mlに溶解し、シクロヘキサンノン1.55mlとオルトギ酸トリメチル3.28mlを加えて室温で2.5時間攪拌した。これを氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム1.13g加えて4.5時間攪拌した。反応後、溶媒を留去し、水を加えてクロロホルム抽出した。飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。これをジオキサン25mlに溶解し、氷冷した。そこへベンジルオキシカルボニルクロリド1.57mlと4mol/l水酸化ナトリウム水溶液2.8mlを加えて室温で4時間攪拌した。反応後、溶媒を留去し、水を加えてクロロホルム抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し標記の化合物2.03gを黄色粘性液体として得た。

10

MS(FAB, Pos.): m/z=369[M+H]⁺

【0629】

実施例87-2:(4-アミノベンジル)シクロヘキシルカルバミン酸ベンジルエステルの合成
実施例87-1で得られた化合物1.24gをメタノール12ml、THF 6.2mlに溶解し、活性炭124mg、三塩化鉄6水和物12.4mgを加えて0.5時間加熱還流した。放冷後、ヒドラジン1水和物0.89mlを加えて3時間加熱還流した。反応後、セライトろ過し、溶媒を留去した。クロロホルムに溶解し水洗した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し、標記の化合物1.15gを黄色粘性液体として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=339[M+H]⁺

20

【0630】

実施例87-3:[4-(4-{[Boc-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンゾイルアミノ)ベンジル]シクロヘキシルカルバミン酸ベンジルエステルの合成

実施例87-2で得られた化合物1.15gを無水クロロホルム23mlに溶解し、そこへ実施例1-1で得られた化合物1.24g、WSCl塩酸塩717mg、HOBt505mgを加えて室温で4日間攪拌した。反応後、1mol/l塩酸、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製し標記の化合物1.81gを白色固体として得た。

【0631】

MS(FAB, Pos.): m/z=652[M+H]⁺

30

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 1.02(1H, br), 1.21-1.24(2H, m), 1.36(9H, s), 1.41-1.43(2H, m), 1.46-1.58(3H, m), 1.67(2H, br), 3.84(1H, br), 4.35-4.51(6H, m), 5.08-5.12(2H, br), 6.85(1H, s), 7.05(1H, s), 7.21(3H, m), 7.32-7.39(4H, br), 7.68(2H, d, J=8.6Hz), 7.91(2H, d, J=8.1Hz), 10.18(1H, brs), 11.96(1H, br).

【0632】

実施例87-4:シクロヘキシル-[4-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンゾイルアミノ)ベンジル]カルバミン酸ベンジルエステルの合成

実施例87-3で得られた化合物1.82gをメタノール18mlに溶解し、そこへ4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液18mlを加えた。室温で2時間攪拌した。反応後、溶媒を留去し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液でpHを11に調整し、クロロホルム抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記の化合物1.48gを白色固体として得た。

40

【0633】

MS(FAB, Pos.): m/z=552[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 1.00-1.05(1H, br), 1.39-1.46(2H, m), 1.52-1.56(3H, br), 1.58-1.67(2H, br), 3.68(2H, s), 3.76(2H, s), 3.84(1H, br), 4.42(2H, s), 5.08-5.17(2H, br), 6.80(1H, br), 7.02(1H, br), 7.19-7.21(3H, br), 7.31-7.39(4H, m), 7.49(2H, d, J=8.3Hz), 7.68(2H, d, J=8.5Hz), 7.90(2H, d, J=8.3Hz), 10.17(1H, brs).

【0634】

実施例87-5:シクロヘキシル-[4-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンゾイルアミノ)ベンジル]カルバミン酸ベ

50

ンジルエステルの合成

実施例87-4で得られた化合物236mgと1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド46.5mgを無水メタノール7.1mlに溶解した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム54.0mgを加えて酢酸でpHを5に調整した。室温で16時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム抽出した。飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製し標記の化合物212mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=646[M+H]⁺

【0635】

実施例87-6: N-(4-シクロヘキシルアミノメチルフェニル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンズアミド[化合物No.88]の合成

実施例87-5で得られた化合物212mgをメタノール10mlに溶解した。氷冷後、そこへ10%パラジウム-炭素105mgのエタノール3.0mlけん濁溶液を加えた。水素置換した後、水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。反応後、セライトろ過して溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製した。これを塩酸処理し、標記の化合物の塩酸塩43.1mgを白色固体として得た。

【0636】

MS(FAB, Pos.): m/z=512[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 1.12(1H, t, J=12.7Hz), 1.20(2H, q, J=12.7Hz), 1.35-1.42(2H, m), 1.60(1H, d, J=13.0Hz), 1.77(2H, d, J=13.1Hz), 2.11(2H, d, J=10.1Hz), 2.93(1H, br), 3.73(3H, s), 3.81(2H, s), 4.11(4H, s), 4.18(2H, s), 7.54-7.56(4H, m), 7.59(2H, d, J=8.2Hz), 7.66(2H, s), 7.84(2H, d, J=8.7Hz), 7.93(2H, d, J=8.2Hz), 9.14(2H, br), 10.38(1H, s), 14.79-14.86(2H, br).

【0637】

製造例88: 4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-シクロヘキシルアミノメチルフェニル)ベンズアミド[化合物No.89]の合成

【0638】

実施例88-1: [4-(4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}ベンゾイルアミノ)ベンジル]シクロヘキシルカルバミン酸ベンジルエステルの合成

実施例87-4で得られた化合物242mgと2-イミダゾールカルボキシアルデヒド63.4mgを無水メタノール7.2mlに溶解した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム96.9mgを加えて酢酸でpHを5に調整した。室温で2日間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム抽出した。飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製し標記の化合物282mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=632[M+H]⁺

【0639】

実施例88-2: 4-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-N-(4-シクロヘキシルアミノメチルフェニル)ベンズアミド[化合物No.89]の合成

実施例88-1で得られた化合物282mgをメタノール14mlに溶解した。氷冷後、そこへ10%パラジウム-炭素140mgのエタノール3.0mlけん濁溶液を加えた。水素置換した後、水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。反応後、セライトろ過して溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)によって精製した。これを塩酸処理し、標記の化合物の塩酸塩47.1mgを白色固体として得た。

【0640】

MS(FAB, Pos.): m/z=498[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 1.12(1H, t, J=12.5Hz), 1.21(2H, q, J=12.5Hz), 1.34-1.41(2H, m), 1.60(1H, d, J=12.2Hz), 1.77(2H, d, J=14.0Hz), 2.11(2H, d, J=11.0Hz), 2.94(1H, br), 3.76(2H, s), 3.81(2H, s), 4.11(4H, s), 4.18(2H, s), 7.54(2H, d, J=8.7Hz), 7.61(2H, s), 7.63(4H, m), 7.83(2H, d, J=8.5Hz), 7.92(2H, d, J=8.2Hz), 9.14(2H, br), 10.38(1H, s), 14.79-14.86(2H, br).

10

20

30

40

50

(2H, d, J=8.4Hz), 9.06(2H, br), 10.36(1H, brs), 14.70(1H, br).

【0641】

製造例89:N-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)ベンジル)-N',N'-ジプロピルブタン-1,4-ジアミン[化合物No. 90]の合成

【0642】

実施例89-1:N-Boc(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)ベンジル)-N',N'-ジプロピルブタン-1,4-ジアミンの合成

実施例75-1で得られた化合物231mgを無水メタノール5.0mlに溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム61.6mg、酢酸2.00ml、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド80.9mgを加えて窒素雰囲気下室温で6日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去、クロロホルムに溶解し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えしばらく攪拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)により精製、標記の化合物197mgを無色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=566[M+H]⁺

【0643】

実施例89-2:N-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)ベンジル)-N',N'-ジプロピルブタン-1,4-ジアミン[化合物No. 90]の合成

実施例89-1で得られた化合物197mgをメタノール1.0mlに溶解し、10%塩化水素/メタノール溶液3.0mlを加えて室温で終夜攪拌した。反応終了後、溶媒を留去して標記の化合物の塩酸塩159mgを白色固体として得た。

【0644】

MS(FAB, Pos.): m/z=466[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆+D₂O): δ=0.87(6H, t, J=7.3Hz), 1.59-1.67(8H, m), 2.87(2H, brs), 2.94-2.97(4H, m), 3.01(2H, brs), 3.66(3H, s), 3.69(2H, s), 4.03(4H, s), 4.13(2H, s), 7.34(2H, d, J=8.2Hz), 7.39(2H, d, J=8.2Hz), 7.40(1H, d, J=2.0Hz), 7.41(1H, d, J=2.0Hz), 7.53(2H, s).

【0645】

製造例90:N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-[(1-エチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)ベンズアミド[化合物No. 91]の合成

【0646】

実施例90-1:1-エチル-1H-イミダゾール-2-カルボキシアルデヒドの合成

2-イミダゾールカルボキシアルデヒド500mgをDMF 15mlに溶解し、ヨードエタン1.25ml、水素化ナトリウム208mgを加えて、室温で5日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムを加えて水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製することにより、標記の化合物280mgを黄色油状物として得た。

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ=1.44(3H, t, J=7.3Hz), 4.44(2H, q, J=7.3Hz), 7.18(1H, s), 7.29(1H, s), 9.82(1H, s).

【0647】

実施例90-2:N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-[(1-エチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)ベンズアミド[化合物No. 91]の合成

実施例47-3で得られた化合物120mgをメタノール5.0mlに溶解し、実施例90-1で得られた化合物58.0mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム18.0mgを加え、酢酸にてpHを5に調整し、室温で2日間攪拌した。反応終了後、反応液に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて分液抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、

10

20

30

40

50

塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩107mgを白色固体として得た。

【0648】

MS(FAB, Pos.): $m/z=528[M+H]^+$

1H -NMR(500MHz, DMSO- d_6): $\delta=0.86(6H, t, J=7.3Hz)$, $1.29(3H, d, J=7.3Hz)$, $1.68-1.78(4H, m)$, $2.86-2.95(4H, m)$, $3.79(2H, m)$, $4.10(2H, q, J=7.3Hz)$, $4.17(2H, s)$, $4.19(2H, s)$, $4.25(2H, d, J=5.1Hz)$, $7.57-7.66(8H, m)$, $7.87-7.94(4H, m)$, $10.43(1H, s)$, $10.54(1H, brs)$,

【0649】

製造例91: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-プロピル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)ベンズアミド[化合物No. 92]の合成

【0650】

実施例91-1: 1-プロピル-1H-イミダゾール-2-カルボキシアルデヒドの合成

2-イミダゾールカルボキシアルデヒド500mgをDMF15mlに溶解し、1-ヨードプロパン1.52g、水素化ナトリウム208mgを加えて、室温で5日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムを加えて水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製することにより、標記の化合物600mgを黄色油状物として得た。

1H -NMR(500MHz, DMSO- d_6): $\delta=0.93(3H, t, J=7.3Hz)$, $1.78-1.85(2H, tq, J=7.3, 7.3Hz)$, $4.36(2H, d, J=7.3Hz)$, $7.15(1H, s)$, $7.28(1H, d, J=0.9Hz)$, $9.81(1H, d, J=0.9Hz)$.

【0651】

実施例91-2: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-プロピル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)ベンズアミド[化合物No. 92]の合成

実施例47-3で得られた化合物120mgをメタノール5.0mlに溶解し、実施例91-1で得られた化合物57.0mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム18.0mgを加え、酢酸にてpHを5に調整し、室温で2日間攪拌した。反応終了後、反応液に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて分液抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩201mgを白色固体として得た。

【0652】

MS(FAB, Pos.): $m/z=542[M+H]^+$

1H -NMR(500MHz, DMSO- d_6): $\delta=0.81(3H, t, J=7.3Hz)$, $0.87(6H, t, J=7.3Hz)$, $1.63-1.77(6H, m)$, $2.87-2.93(4H, m)$, $3.78(2H, s)$, $4.01(2H, d, J=7.3Hz)$, $4.15(2H, s)$, $4.17(2H, s)$, $4.26(2H, d, J=5.3Hz)$, $7.56-7.66(8H, m)$, $7.88(2H, d, J=8.7Hz)$, $7.92(2H, d, J=8.4Hz)$, $10.30(1H, brs)$, $10.41(1H, s)$.

【0653】

製造例92: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-[1-(2-メトキシメトキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]アミノ]メチル)ベンズアミド[化合物No. 93]の合成

【0654】

実施例92-1: 1-ヨード-2-メトキシメトキシエタンの合成

2-ヨードエタノール2.98gとジメトキシメタン20mlを混合し、p-トルエンスルホン酸一水和物330mg、臭化リチウム150mgを加えた。これを室温で16時間、40℃で30分攪拌した。反応終了後トリエチルアミン0.4mlを加え、過剰なジメトキシメタンを留去した。残渣にクロロホルムを加え、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、乾燥することで、標記の化合物3.68gを黄色透明な液体として得た。

1H -NMR(500MHz, DMSO- d_6): $\delta=3.30(2H, t, J=6.6Hz)$, $3.40(3H, s)$, $3.82(2H, t, J=6.6Hz)$, $4.68(2H, s)$.

【0655】

実施例92-2: 1-(2-メトキシメトキシエチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキシアルデヒド

10

20

30

40

50

の合成

2-イミダゾールカルボキシアルデヒド300mgをDMF 15mlに溶解し、実施例92-1で得られた化合物1.01g、水素化ナトリウム137mgを加えて、室温で5日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムを加えて水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製することにより、標記の化合物457mgを黄色粘性液体として得た。

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 3.21(3H, s), 3.82(2H, t, J=5.1Hz), 4.55(2H, s), 4.62(2H, t, J=5.1Hz), 7.28(1H, d, J=0.9Hz), 7.28(1H, s), 9.82(1H, d, J=0.9Hz).

【0656】

実施例92-3: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-({(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-[1-(2-メトキシメトキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]アミノ}メチル)ベンズアミド[化合物No.93]の合成

実施例47-3で得られた化合物120mgをメタノール5.0mlに溶解し、実施例92-2で得られた化合物73.0mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム18.0mgを加え、酢酸にてpHを5に調整し、室温で2日間攪拌した。反応終了後、反応液に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて分液抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することにより、標記の化合物121mgを黄色油状物として得た。

【0657】

MS(FAB, Pos.): m/z=588[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 0.82(6H, t, J=7.3Hz), 1.38-1.46(4H, m), 2.30-2.36(4H, m), 3.08(3H, s), 3.47(2H, s), 3.53(2H, s), 3.60-3.65(6H, m), 4.12(2H, t, J=5.3Hz), 4.44(2H, s), 6.76-6.90(2H, m), 7.12(1H, d, J=1.2Hz), 7.15(2H, d, J=1.2Hz), 7.26(2H, d, J=8.5Hz), 7.51(2H, d, J=8.3Hz), 7.69(2H, d, J=8.5Hz), 7.90(2H, d, J=8.3Hz), 10.16(1H, s).

【0658】

製造例93: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-({[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ}メチル)ベンズアミド[化合物No.94]の合成

【0659】

実施例93-1: N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)-4-({[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ}メチル)ベンズアミド[化合物No.94]の合成

実施例92-3で得られた化合物60.0mgをメタノール5.0mlに溶解し、1mol/l塩酸を1.5ml加えた。これを濃縮し、減圧下で乾燥させることにより、標記の化合物の塩酸塩80.0mgを白色固体として得た。

【0660】

MS(FAB, Pos.): m/z=544[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 0.87(6H, t, J=7.3Hz), 1.65-1.76(4H, m), 2.87-2.95(4H, m), 3.64-3.66(2H, m), 3.70-3.72(2H, m), 4.15-4.26(8H, m), 7.56-7.68(8H, m), 7.88(2H, d, J=8.7Hz), 7.92(2H, d, J=8.4Hz), 10.27(1H, brs), 10.41(1H, s).

【0661】

製造例94: 4-([ビス(1-ヘキシルオキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド[化合物No.95]の合成

【0662】

実施例94-1: 4-([ビス(1-ヘキシルオキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド[化合物No.95]の合成
実施例19-3で得られた化合物を陰イオン交換樹脂で処理し、これをクロロホルム4.0mlに溶解し、そこへクロロギ酸n-ヘキシル(東京化成社製)0.054ml、トリエチルアミン0.060mlを加え、室温で16時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後にクロロホルムを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を留去した。残渣をシリカ

10

20

30

40

50

ゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することにより、標記の化合物66.6mgを白色固体として得た。

【0663】

MS(FAB, Pos.): $m/z=756$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 0.85(6H, t, J=7.3Hz), 0.88-0.91(6H, m), 1.30-1.50(16H, m), 1.71-1.76(4H, m), 2.34-2.38(4H, m), 3.53(2H, s), 4.10(2H, s), 4.29-4.31(8H, m), 6.91(2H, d, J=1.6Hz), 7.32(2H, d, J=8.5Hz), 7.34(2H, d, J=1.6Hz), 7.38(2H, d, J=8.2Hz), 7.55(2H, d, J=8.3Hz), 7.73(2H, d, J=8.2Hz).

【0664】

製造例95: 4-[[ビス(1-ヘプチルオキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド[化合物No. 96]の合成 10

【0665】

実施例95-1: 4-[[ビス(1-ヘプチルオキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド[化合物No. 96]の合成

実施例19-3で得られた化合物83.8mgを無水ジクロロメタン1.5mlに溶解し、トリエチルアミン70.1 μ l、次いで氷浴中クロロギ酸n-ヘプチル74.9 μ lを加え窒素雰囲気下室温で終夜攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えしばらく攪拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製、標記の化合物111mgを褐色固体として得た。 20

【0666】

MS(FAB, Pos.): $m/z=785$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 0.82(6H, t, J=7.3Hz), 0.83(6H, t, J=7.0Hz), 1.22-1.34(16H, m), 1.42(4H, sext., J=7.3Hz), 1.66(4H, quint., J=7.0Hz), 2.32(4H, t, J=7.2Hz), 3.47(2H, s), 3.98(2H, s), 4.17(4H, s), 4.27(4H, t, J=6.6Hz), 6.95(2H, d, J=1.7Hz), 7.25(2H, d, J=8.4Hz), 7.30(2H, d, J=8.2Hz), 7.51(2H, d, J=1.7Hz), 7.68(2H, d, J=8.4Hz), 7.84(2H, d, J=8.2Hz), 10.12(1H, s).

【0667】

製造例96: 4-[[ビス(1-ブトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド[化合物No. 97]の合成 30

【0668】

実施例96-1: 4-[[ビス(1-ブトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]-N-(4-ジプロピルアミノメチルフェニル)ベンズアミド[化合物No. 97]の合成

実施例19-3で得られた化合物を陰イオン交換樹脂で処理し、これを無水クロロホルム2.8mlに溶解し、そこへトリエチルアミン0.059ml、クロロギ酸n-ブチル(東京化成社製)0.044mlを加え、室温で17.5時間攪拌した。反応終了後、クロロホルム3.0mlを加えて、水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することにより、標記の化合物66.9mgを褐色粘性物として得た。

【0669】

MS(FAB, Pos.): $m/z=700$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 0.82(6H, t, J=7.3Hz), 0.90(6H, t, J=7.3Hz), 1.33-1.45(8H, m), 1.63-1.69(4H, m), 2.32(4H, br), 3.47(2H, br), 4.00(2H, s), 4.18(4H, s), 4.29(4H, t, J=6.6Hz), 6.94(2H, d, J=1.7Hz), 7.25(2H, d, J=7.9Hz), 7.31(2H, d, J=8.2Hz), 7.52(2H, d, J=1.8Hz), 7.68(2H, d, J=8.1Hz), 7.84(2H, d, J=8.4Hz) 10.12(1H, brs).

【0670】

製造例97: N-(4-[[[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル]ベンジル]-N-メチル-N', N'-ジプロピルブタン-1,4-ジアミン[化合物No. 98]の合成

【0671】

実施例97-1: N-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)ベンジル)-N-メチル-N',N'-ジプロピルブタン-1,4-ジアミン[化合物No. 98]の合成

実施例89-2で得られた化合物の塩酸塩を陰イオン交換樹脂で処理し、これを無水メタノール1.0mlに溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム21.9mg、酢酸1.00ml、36%ホルムアルデヒド水溶液19.6μlを加えて窒素雰囲気下室温で終夜撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムに溶解し1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えしばらく撹拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製、塩酸処理し標記の化合物の塩酸塩89.9mgを白色固体として得た。

10

【0672】

MS(FAB, Pos.): m/z=480[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 0.92(6H, t, J=7.3Hz), 1.62-1.72(6H, m), 1.79(2H, brs), 2.98-3.02(6H, m), 3.08(2H, t, J=7.9Hz), 3.75(3H, s), 3.79(3H, s), 3.91-4.34(8H, m), 7.40(2H, d, J=8.1Hz), 7.45(2H, d, J=8.1Hz), 7.46(1H, d, J=2.0Hz), 7.47(1H, d, J=2.0Hz), 7.59(2H, s).

【0673】

製造例98: 4-[(ビス-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ)-メチル]-N-[4-(シクロヘキシル-メチル-アミノ)-ブチル]-ベンズアミド[化合物No. 99]の合成

【0674】

実施例98-1: (4-シクロヘキシルアミノ-ブチル)-カルバミン酸t-ブチルエステルの合成
N-(4-アミノブチル)カルバミン酸t-ブチルエステル(東京化成社製)500mgを無水メタノール10mlに溶解した。そこへシクロヘキサノン312.8mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム217mgを加えた。酢酸でpH5に調整した。室温で3時間撹拌した。反応後、溶媒を留去し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルム抽出した。飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。標記の化合物720.3mgを無色油状物として得た。

20

MS(FAB, Pos.): m/z=271[M+H]⁺

【0675】

実施例98-2: N'-シクロヘキシル-N'-メチル-1,4-ブタンジアミンの合成

氷冷下、実施例98-1で得られた化合物718mgを無水メタノール15mlに溶解し、36%ホルムアルデヒド水溶液0.37mlを加えた。次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム314mgを加えた。更に酢酸を加えpH5に調整して5分間撹拌した。室温で16時間撹拌して、溶媒を留去し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルム抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。

30

これをメタノール15mlに溶解し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液10mlを加えて氷冷下30分撹拌した。反応後、溶媒を留去した後、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。標記の化合物475mgを無色油状物として得た。

【0676】

MS(FAB, Pos.): m/z=185[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ = 1.04-1.12(1H, m), 1.16-1.27(4H, m), 1.41-1.54(4H, m), 1.63-1.84(5H, m), 2.25(3H, s), 2.33-2.39(1H, m), 2.44(2H, t, J=7.3Hz), 2.71(2H, t, J=6.7Hz).

40

【0677】

実施例98-3: 4-[(ビス-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ)-メチル]-N-[4-(シクロヘキシル-メチル-アミノ)-ブチル]-ベンズアミド[化合物No. 99]の合成

実施例2-2で得られた化合物120mgを無水DMF 3.0mlに溶解し、WSCl塩酸塩 103.3mg, HOBt 72.8mgを加えた。そこへ実施例98-2で得られた化合物76.0mgのDMF溶液を加えて18時間撹拌した。反応後、溶媒を留去し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム抽出した。飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、塩酸処理して得た。

50

より標記化合物の塩酸塩 20.4mgを白色固体として得た。

【0678】

MS(FAB, Pos.) : $m/z=478[M+H]^+$

¹H-NMR(500MHz, DMSO- d_6 +D₂O) : δ = 1.03-1.10(1H, m), 1.42(2H, q, J=7.5Hz), 1.47-1.55(3H, m), 1.68(4H, s), 2.12(3H, s), 2.28(1H, s), 2.37(2H, t, J=7.0Hz), 3.25(2H, t, J=7.0Hz), 3.54(2H, s), 3.59(4H, s), 6.87(2H, s), 7.15(2H, s), 7.48-7.50(2H, m), 7.76-7.78(2H, m).

【0679】

製造例99 : N-[4-(シクロヘキシル-メチル-アミノ)-ブチル]-4-[[[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル]-ベンズアミド[化合物No.100]の合成

【0680】

実施例99-1 : {4-[4-(シクロヘキシル-メチルアミノ)-ブチルカルバモイル]-ベンジル}-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-カルバミン酸 t-ブチルエステルの合成

実施例98-2で得られた化合物401.1mgを無水クロロホルム12mlに溶解し、実施例1-1で得られた化合物795.3mg、HOBt 324.3mg、WSCl塩酸塩 460.1mgを加えて室温で16時間攪拌した。反応後、水を加えてクロロホルム抽出した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物778.9mgを白色固体として得た。

【0681】

MS(FAB, Pos.) : $m/z=497[M+H]^+$

¹H-NMR(500MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.02-1.04(1H, m), 1.06-1.16(4H, m), 1.34(9H, s), 1.37-1.42(2H, m), 1.48-1.54(3H, m), 1.67-1.70(4H, m), 2.12(3H, s), 2.24-2.27(1H, m), 2.37(2H, t, J=6.9Hz), 3.22-3.26(2H, m), 4.32(1H, br), 4.41(2H, br), 4.47(1H, br), 6.84(1H, s), 7.04(1H, s), 7.24(2H, br), 7.78(2H, d, J=8.2Hz), 8.42(1H, t, J=5.5Hz), 11.95(1H, br).

【0682】

実施例99-2 : N-[4-(シクロヘキシル-メチル-アミノ)-ブチル]-4-[[[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル]-ベンズアミド[化合物No.100]の合成

実施例99-1で得られた化合物778.9mgをメタノール7.8mlに溶解し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液7.8mlを加えて室温で4時間攪拌した。反応後、溶媒を留去して、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した。

これを無水メタノール28mlに溶解して、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド259.9mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム197.3mgを加えた。酢酸でpH5に調整した。室温で3日間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、塩酸処理し、標記の化合物の塩酸塩802.0mgを白色固体として得た。

【0683】

MS(FAB, Pos.) : $m/z=492[M+H]^+$

¹H-NMR(500MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.08-1.10(1H, m), 1.22-1.29(2H, m), 1.37-1.42(2H, m), 1.51-1.60(3H, m), 1.68-1.79(4H, m), 2.00(1H, d, J=11.4Hz), 2.09(1H, d, J=11.9Hz), 2.62(3H, d, J=4.9Hz), 2.96(1H, m), 3.08-3.17(2H, m), 3.27(2H, q, J=6.3Hz), 3.71(3H, s), 3.76(2H, s), 4.20(2H, s), 7.49-7.55(4H, m), 7.64(2H, s), 7.79(2H, d, J=8.2Hz), 8.63(1H, t, J=5.3Hz), 10.52(1H, br), 15.04(2H, br).

【0684】

製造例100 : 4-[[[(3,5-ジメチル-ピリジン-2-イルメチル)-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル]-N-(4-ジプロピルアミノメチル-フェニル)-ベンズアミド[化合物No.101]の合成

10

20

30

40

50

【0685】

実施例100-1: 3,5-ジメチル-ピリジン-2-カルボキシアルデヒドの合成

2,3,5-トリメチル-ピリジン1.29gをジクロロメタン15.0mlに溶解した。反応溶液を0℃に冷却した後、メタクロロ過安息香酸2.53gを加えて室温にて1.5時間攪拌した。反応溶液に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別し、溶媒を留去した後、得られた残渣をジクロロメタン25.0mlに溶解した。反応溶液にトリフルオロ酢酸無水物2.8mlを加え、3.5時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後、溶媒を留去した。得られた残渣をメタノール60.0mlに溶解した。反応溶液を0℃に冷却した後、12.5%ナトリウムメトキシド/メタノール溶液を加えてpH10に調整し、室温にて16.5時間攪拌した。溶媒を留去した後、蒸留水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別し、溶媒を留去した後、得られた残渣をクロロホルム30.0mlに溶解した。反応溶液に二酸化マンガン(化学処理品)6.10gを加え、室温にて18時間攪拌した。反応溶液をセライト濾過した。濾液の溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物1.14gを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=136 [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ = 2.40(3H, s), 2.63(3H, s), 7.43(1H, brs), 8.48(1H, brs), 10.16(1H, s).

【0686】

実施例100-2: 4-{[(3,5-ジメチル-ピリジン-2-イルメチル)-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-N-(4-ジプロピルアミノメチル-フェニル)-ベンズアミド[化合物No. 101]の合成

実施例47-3で得られた化合物146.2mgを無水メタノール5.8mlに溶解し、実施例100-1で得られた化合物71.6mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム66.0mgを加えた。酢酸でpH5に調整した。室温で16.5時間攪拌した。反応後、クロロホルムを加えて1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、塩酸処理し、標記の化合物の塩酸塩110.7mgを白色固体として得た。

【0687】

MS(FAB, Pos.): m/z=539 [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆+D₂O): δ = 0.89(6H, t, J=7.3Hz), 1.64-1.75(4H, m), 2.32(3H, s), 2.37(3H, s), 2.92-2.99(4H, m), 3.81(2H, s), 4.07(2H, s), 4.20(2H, s), 4.28(2H, s), 7.51-7.54(4H, m), 7.63(2H, s), 7.85(4H, t, J=8.5Hz), 8.04(1H, br), 8.47(1H, s).

【0688】

製造例101: N-(4-ジプロピルアミノメチル-フェニル)-4-{[(5-エチル-ピリジン-2-イルメチル)-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンズアミド[化合物No. 102]の合成

【0689】

実施例101-1: 5-エチル-ピリジン-2-カルボキシアルデヒドの合成

5-エチル-2-メチル-ピリジン2.31gをジクロロメタン25.0mlに溶解した。反応溶液を0℃に冷却した後、メタクロロ過安息香酸4.43gを加えて室温にて2.5時間攪拌した。反応溶液に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別し、溶媒を留去した後、得られた残渣をジクロロメタン40.0mlに溶解した。反応溶液にトリフルオロ酢酸無水物5.6mlを加え、3.5時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後、溶媒を留去した。得られた残渣をメタノール80.0mlに溶解した。反応溶液を0℃に冷却した後、12.5%ナトリウムメトキシド/メタノール溶液を加えてpH10に調整し、室温にて16.5時間攪拌した。溶媒を留去した後、蒸留水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別し、溶媒を留去した後、得られた残渣をク

10

20

30

40

50

クロロホルム50.0mlに溶解した。反応溶液に二酸化マンガン(化学処理品)7.44gを加え、室温にて18時間攪拌した。反応溶液をセライト濾過した。濾液の溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物515.6mgを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.) : $m/z=136$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) : δ = 1.31(3H, t, J=7.6Hz), 2.77(2H, q, J=7.6Hz), 7.70(1H, d, J=7.8Hz), 7.91(1H, d, J=7.8Hz), 10.06(1H, s).

【0690】

実施例101-2 : N-(4-ジプロピルアミノメチル-フェニル)-4-[(5-エチル-ピリジン-2-イルメチル)-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンズアミド[化合物No. 102]の合成

実施例47-3で得られた化合物147.4mgを無水メタノール5.8mlに溶解し、実施例101-1で得られた化合物71.6mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム66.0mgを加えた。酢酸でpH5に調整した。室温で16.5時間攪拌した。反応後、クロロホルムを加えて1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、塩酸処理し、標記の化合物の塩酸塩65.1mgを白色固体として得た。

【0691】

MS(FAB, Pos.) : $m/z=539$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆+D₂O) : δ = 0.88(6H, t, J=7.5Hz), 1.19(3H, t, J=7.5Hz), 1.64-1.75(4H, m), 2.71(2H, q, J=7.5Hz), 2.92-2.98(4H, m), 3.80(2H, s), 4.02(2H, s), 4.14(2H, s), 4.28(2H, s), 7.53(4H, d, J=7.0Hz), 7.60(2H, s), 7.78(1H, d, J=8.6Hz), 7.85-7.88(4H, m), 8.11(1H, br), 8.57(1H, br).

【0692】

製造例102 : N-(4-シクロヘキシルアミノ-ブチル)-4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホンアミド[化合物No. 103]の合成

【0693】

実施例102-1 : {4-[4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-ベンゼンスルホニルアミノ]-ブチル}-カルバミン酸 t-ブチルエステルの合成

実施例24-2で得られた化合物1.4396gを無水クロロホルム28mlに溶解し、トリエチルアミン0.689mlを加えて氷冷した。そこへ(4-アミノブチル)-カルバミン酸 t-ブチルエステル852.9mgを加えて室温で2.5時間攪拌した。反応後、水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物1.4440gを白色固体として得た。

【0694】

MS(FAB, Pos.) : $m/z=488$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.29-1.36(4H, m), 1.35(9H, s), 2.67(2H, d, J=4.9Hz), 2.82(2H, d, J=6.1Hz), 4.86(2H, s), 6.58(1H, t, J=5.7Hz), 7.51(2H, d, J=8.5Hz), 7.57(1H, t, J=6.0Hz), 7.73(2H, d, J=8.4Hz), 7.86-7.93(4H, m).

【0695】

実施例102-2 : [4-(4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホニルアミノ)-ブチル]-カルバミン酸 t-ブチルエステルの合成

実施例102-1で得られた化合物1.444gを40%メチルアミン/メタノール溶液21.6mlに溶解させて室温で16時間攪拌した。反応後、溶媒を留去し、クロロホルムを加えた。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した。これを無水メタノール35.5mlに溶解し、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド357.5mg、オルトギ酸トリメチル0.814mlを加えて室温で2時間攪拌した。氷冷し、そこへ水素化ホウ素ナトリウム281.5mgを加えた。室温で3時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。水を加えてクロロホルム抽出した。飽和食塩水で洗浄し

10

20

30

40

50

、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物819.2mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=438[M+H]^+$

【0696】

実施例102-3: [4-(4-((1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ)-メチル)-ベンゼンスルホンアミノ]-ブチル]-カルバミン酸 t-ブチルエステルの合成

実施例102-2で得られた化合物817.3mgを無水メタノール24.5mlに溶解し、1-メチル-2-イミダゾールアルデヒド309.4mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム235.0mgを加えた。酢酸でpH5に調整した。室温で24時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物910.0mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=532[M+H]^+$

【0697】

実施例102-4: N-(4-アミノ-ブチル)-4-((1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ)-メチル)-ベンゼンスルホンアミドの合成

実施例102-3で得られた化合物902.3mgをメタノール4.0mlに溶解し、そこへ4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液4.0mlを加えた。室温で8.5時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液7mlを加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥させて溶媒を留去した。残渣を固相抽出カラム(ODS型)により精製し、標記の化合物844.3mgを褐色粘性固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=432[M+H]^+$

【0698】

実施例102-5: N-(4-シクロヘキシルアミノ-ブチル)-4-((1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ)-メチル)-ベンゼンスルホンアミド [化合物No. 103]の合成

実施例102-4で得られた化合物173.5mgを無水メタノール7.0mlに溶解した。そこへシクロヘキサノン0.083ml、シアノ水素化ホウ素ナトリウム75.4mgを加えた。酢酸でpH5に調整した。室温で16.5時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液7.0mlを加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、塩酸処理し、標記の化合物の塩酸塩161.6mgを白色固体として得た。

【0699】

MS(FAB, Pos.): $m/z=514[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$): $\delta = 1.09-1.11(1\text{H}, \text{m}), 1.19-1.30(4\text{H}, \text{m}), 1.44-1.47(2\text{H}, \text{m}), 1.60(3\text{H}, \text{d}, J=7.9\text{Hz}), 1.76(2\text{H}, \text{brs}), 1.99(2\text{H}, \text{brs}), 2.69(\text{t}, J=6.4\text{Hz}), 2.86(2\text{H}, \text{t}, J=7.6\text{Hz}), 2.94(1\text{H}, \text{br}), 3.73(3\text{H}, \text{s}), 3.81(2\text{H}, \text{s}), 4.10(2\text{H}, \text{s}), 4.17(2\text{H}, \text{s}), 7.46-7.60(4\text{H}, \text{m}), 7.61(2\text{H}, \text{d}, J=5.0\text{Hz}), 7.66(2\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz})$.

【0700】

製造例103: N-シクロヘキシル-N'-(4-((1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ)-メチル)-ベンジル)-N'-メチル-ブタン-1,4-ジアミン [化合物No. 104]の合成

【0701】

実施例103-1: 4-(t-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-安息香酸メチルエステルの合成
市販の4-アミノメチル安息香酸メチルエステル16.3gをクロロホルム 489ml に溶解させ、トリエチルアミン 14.6ml、ジ-t-ブチルジカルボネート10.6gを加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムにて分液抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後減圧濃縮し、標記の化合物 24.85g を得た。

10

20

30

40

50

【0702】

実施例103-2: (4-ヒドロキシメチル-ベンジル)-カルバミン酸 t-ブチルエステルの合成
水素化アルミニウムリチウム5.21gをTHF 243mlに懸濁させ、氷冷攪拌下、実施例103-1で得られた化合物 24.3gのTHF 243ml溶液を50分かけて加え、室温にてさらに1時間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム10水和物、20%水酸化ナトリウム水溶液を加え、セライトを用いてろ過し、ろ液を減圧濃縮、真空乾燥させ、標記の化合物 18.5gを得た。

【0703】

実施例103-3: (4-ホルミル-ベンジル)-カルバミン酸 t-ブチルエステルの合成
実施例103-2で得られた化合物18.0gをクロロホルム 540mlに溶解させ、二酸化マンガン(化学処理品) 118gを加え、室温にて15時間攪拌した。反応液をセライトを用いてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物17.1gを白色固体として得た。

【0704】

実施例103-4: {4-[4-(t-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-ベンジルアミノ]-ブチル}-カルバミン酸 ベンジルエステルの合成

実施例103-3で得られた化合物951.6mgを無水メタノール38mlに溶解させ、(4-アミノ-ブチル)-カルバミン酸ベンジルエステル898.0mg、オルトギ酸トリメチル1.33mlを加えて室温で15.5時間攪拌した。その後、氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム458.5mgを加えた。室温で1.5時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。水を加えてクロロホルム抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物1.1479gを無色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=442[M+H]⁺

【0705】

実施例103-5: {4-[4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル]-ベンジル)-メチル-アミノ]-ブチル}-カルバミン酸 ベンジルエステルの合成

実施例103-4で得られた化合物1.1479gを無水メタノール33mlに溶解し、36%ホルムアルデヒド水溶液0.602ml、シアノ水素化ホウ素ナトリウム490.1mgを加えた。酢酸でpH5に調整した。室温で20時間攪拌した。反応後、クロロホルムを加えて1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した。

これをメタノール12mlに溶解し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液12mlを加えて室温で4時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を留去した。

【0706】

これを無水メタノール33mlに溶解し、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド339.2mg、オルトギ酸トリメチル0.771mlを加えて室温で14時間攪拌した。氷冷し、そこへ水素化ホウ素ナトリウム266.7mgを加えた。室温で8時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。水を加えてクロロホルム抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物608.7mgを無色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=435[M+H]⁺

【0707】

実施例103-6: {4-[4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-2-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル]-ベンジル)-メチル-アミノ]-ブチル}-カルバミン酸 ベンジルエステルの合成

実施例103-5で得られた608.7mgを無水メタノール24mlに溶解し、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド231.3mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム176.0mgを加えた。酢酸でpH5に調整した。室温で3日間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製

し、標記の化合物502.6mgを無色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.) : m/z=530[M+H]⁺

【0708】

実施例103-7 : N'-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-N'-メチル-ブタン-1,4-ジアミンの合成

実施例103-6で得られた化合物502.6mgをメタノール2.5mlに溶解し、氷冷した。そこへ、10%パラジウム-炭素 251.3mgのエタノール2ml懸濁液を加えた。水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。反応後、セライトろ過し、溶媒を留去して標記の化合物382.4mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.) : m/z=396[M+H]⁺

10

【0709】

実施例103-8 : N-シクロヘキシル-N'-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-N'-メチル-ブタン-1,4-ジアミン[化合物No. 104]の合成

実施例103-7で得られた化合物110.0mgを無水メタノール4.4mlに溶解し、シクロヘキサン 0.058ml、シアノ水素化ホウ素ナトリウム52.8mgを加えた。酢酸でpH5に調整した。室温で16.5時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液3.0mlを加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、塩酸処理し、標記の化合物の塩酸塩96.7mgを白色固体として得た。

20

【0710】

MS(FAB, Pos.) : m/z=478[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆+D₂O) : δ = 1.10-1.12(1H, m), 1.21-1.34(4H, m), 1.60-1.67(3H, m), 1.76-1.83(4H, m), 2.02-2.04(2H, m), 2.58(3H, s), 2.92-3.01(4H, m), 3.06-3.10(1H, m), 3.72(4H, s), 3.74(2H, s), 4.10(3H, s), 4.18(2H, s), 7.41(2H, d, J=8.2Hz), 7.46(2H, d, J=8.2Hz), 7.49(2H, s), 7.61(2H, s).

【0711】

製造例104 : N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホンアミド [化合物No. 105]の合成

30

【0712】

実施例104-1 : N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホンアミド [化合物No. 105]の合成

実施例102-4で得られた化合物76.9mgを無水メタノール3.0mlに溶解した。そこへプロピオンアルデヒド0.039ml、シアノ水素化ホウ素ナトリウム45.2mgを加えた。酢酸でpH5に調整した。室温で16.5時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液2.0mlを加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、塩酸処理し、標記の化合物の塩酸塩36.9mgを白色固体として得た。

40

【0713】

MS(FAB, Pos.) : m/z=516[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆+D₂O) : δ = 0.90(6H, t, J=7.3Hz), 1.44(2H, t, J=7.2Hz), 1.61-1.68(6H, m), 2.69-2.72(2H, m), 2.95-3.03(6H, m), 3.73(3H, s), 3.82(2H, s), 4.12(2H, s), 4.19(2H, s), 7.46-7.55(2H, m), 7.57(2H, d, J=8.5Hz), 7.61(2H, s), 7.67(2H, d, J=8.4Hz).

【0714】

製造例105 : N-(4-ジイソブチルアミノ-ブチル)-4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホンアミド [化合物No. 106]の合成

【0715】

50

実施例105-1: N-(4-ジイソブチルアミノ-ブチル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンゼンスルホンアミド [化合物No. 106]の合成

実施例102-4で得られた化合物86.1mgを無水メタノール3.4mlに溶解した。そこへイソブチルアルデヒド0.055ml、シアノ水素化ホウ素ナトリウム50.3mgを加えた。酢酸でpH5に調整した。室温で16.5時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液2.0mlを加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、塩酸処理し、標記化合物の塩酸塩10.1mgを白色固体として得た。

【0716】

MS(FAB, Pos₊): m/z=544[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆+D₂O): δ=0.97(12H, t, J=6.4Hz), 1.44(2H, t, J=7.2Hz), 1.65-1.66(2H, m), 2.04(2H, t, J=6.9Hz), 2.71(2H, t, J=6.7Hz), 2.87-2.94(4H, m), 3.02-3.06(2H, m), 3.72(3H, s), 3.80(2H, s), 4.08(2H, s), 4.15(2H, s), 7.46-7.57(4H, m), 7.61(2H, s), 7.67(2H, d, J=8.5Hz).

【0717】

製造例106: 4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-N-(4-イソブチルアミノ-ブチル)-ベンゼンスルホンアミド [化合物No. 107]の合成

【0718】

実施例106-1: 4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-N-(4-イソブチルアミノ-ブチル)-ベンゼンスルホンアミド [化合物No. 107]の合成

実施例102-4で得られた化合物86.1mgを無水メタノール3.4mlに溶解した。そこへイソブチルアルデヒド0.055ml、シアノ水素化ホウ素ナトリウム50.3mg加えた。酢酸でpH5に調整した。室温で16.5時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液2.0mlを加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、塩酸処理し、標記化合物の塩酸塩3.8mgを白色固体として得た。

【0719】

MS(FAB, Pos₊): m/z=488[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆+D₂O): δ=0.94(6H, d, J=6.7Hz), 1.43-1.46(2H, m), 1.63(2H, m), 1.91-1.94(1H, m), 2.67-2.73(4H, m), 2.84-2.87(2H, m), 3.71(3H, s), 3.80(2H, s), 4.06(2H, s), 4.12(2H, s), 7.47(2H, d, J=9.6Hz), 7.54(2H, d, J=8.2Hz), 7.68(2H, d, J=8.4Hz).

【0720】

製造例107: 4-[(ビス-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]メチル)-N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-N-メチルベンズアミド [化合物No. 108]の合成

【0721】

実施例107-1: N-メチル-N,N-ジプロピル-ブタン-1,4-ジアミンの合成

無水酢酸0.60mlにギ酸0.29mlを加え1.5時間加熱還流した。反応後、室温に戻してTHF 2.0ml、実施例1-2で得られた化合物400mgのTHF溶液8.0mlを加え、室温で約4時間攪拌した。

反応後、溶媒を留去した。

水素化アルミニウムリチウム 429mgを無水THF 10mlに懸濁させた。そこへ先ほど得られた化合物の無水THF溶液8.0mlを滴下した。室温で4時間攪拌した。硫酸ナトリウム10水和物を加えた。20%水酸化ナトリウム水溶液を加えた。懸濁液をセライトろ過し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製して標記の化合物61.8mgを無色油状物として得た。

【0722】

MS(FAB, Pos₊): m/z=197[M+H]⁺

10

20

30

40

50

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) : δ = 0.87 (6H, t, J=7.3Hz), 1.41-1.50 (8H, m), 2.35-2.42 (6H, m), 2.43 (3H, s), 2.58 (2H, t, J=6.8Hz).

【0723】

実施例107-2: 4-[[ビス-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]メチル]-N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-N-メチルベンズアミド [化合物No. 108]の合成

実施例2-2で得られた化合物120mgをDMF 3.5mlに溶解した。これにDCC 79.4mg、HOBt 62.4mgを加えて室温で4時間攪拌した。実施例107-1で得られた化合物60.0mgを室温で86時間攪拌した。反応後、溶媒を留去してクロロホルムを加え1mol/l塩酸で抽出した。これに1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にした後、クロロホルム抽出した。

硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製した。塩酸処理し、標記の化合物の塩酸塩として10.8mgを白色固体として得た。

10

【0724】

MS(FAB, Pos.) : m/z=480 [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆+H₂O) : δ = 0.91 (6H, t, J=7.0Hz), 1.45-1.53 (2H, m), 1.64-1.67 (6H, m), 2.80-3.15 (11H, m), 3.72 (2H, s), 4.14 (2H, s), 7.26 (2H, d, J=8.0Hz), 7.42 (2H, 8.0Hz), 7.57 (4H, s).

【0725】

製造例108: N-[4-(シクロヘキシル-メチル-アミノ)-ブチル]-4-[[{(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホンアミド [化合物No. 109]の合成

20

【0726】

実施例108-1: N-[4-(シクロヘキシル-メチル-アミノ)-ブチル]-4-[[{(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホンアミド [化合物No. 109]の合成

実施例102-5で得られた化合物69.5mgを陰イオン交換樹脂(アンバーライト IRA-410)で処理した後、無水メタノール2.7mlに溶解した。そこへ36%ホルムアルデヒド水溶液0.025mlを加えてシアノ水素化ホウ素ナトリウム20.7mgを加えた。酢酸でpH5に調整した。室温で20時間攪拌した。反応後、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液1.0mlを加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、塩酸処理し、標記の化合物の塩酸塩34.8mgを白色固体として得た。

30

【0727】

MS(FAB, Pos.) : m/z=528 [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆+D₂O) : δ = 1.09-1.14 (1H, m), 1.23-1.46 (6H, m), 1.59-1.65 (3H, m), 1.79-1.82 (2H, m), 1.93-1.97 (2H, m), 2.65 (3H, s), 2.70 (2H, t, J=6.6Hz), 2.89-2.95 (1H, m), 3.03-3.12 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.81 (2H, s), 4.09 (2H, s), 4.16 (2H, s), 7.46-7.57 (4H, m), 7.60 (2H, s), 7.67 (2H, d, J=8.5Hz).

【0728】

製造例109: 2-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-[[{(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-エタノール [化合物No. 110]の合成

40

【0729】

実施例109-1: 2-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-[[{(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-エタノール [化合物No. 110]の合成

実施例89-2で得られた化合物209.3mgを無水メタノール8.4mlに溶解した。[1,4]ジオキサン-2,5-ジオール54.0mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム56.6mgを加えた。酢酸でpH5に調整した。室温で19.5時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。1mol/l水酸化ナトリウム水

、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、塩酸処理し、標記の化合物の塩酸塩175.8mgを白色固体として得た。

【0730】

MS(FAB, Pos.) : $m/z=510[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) : δ = 0.92(6H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.64-1.68(6H, m), 1.78-1.82(2H, m), 3.00-3.08(10H, m), 3.71(3H, s), 3.74(4H, s), 4.09(2H, s), 4.17(2H, s), 4.30(2H, q, $J=13.9\text{Hz}$), 7.41(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.48(4H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.61(2H, s).

【0731】

製造例110 : 4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-N-{4-[(3-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-ブチル}-ベンゼンスルホンアミド [化合物No. 111]の合成

10

【0732】

実施例110-1 : 4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-N-{4-[(3-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-ブチル}-ベンゼンスルホンアミド [化合物No. 111]の合成

実施例102-4で得られた化合物102.2mgを無水メタノール4.8mlに溶解した。そこへ実施例53-1で得られた化合物43.6mg、オルトギ酸トリメチル0.079mlを加えて室温で16時間攪拌した。その後、氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム27.2mgを加えて室温で2時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液1.0mlを加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、塩酸処理し、標記の化合物の塩酸塩45.9mgを白色固体として得た。

20

【0733】

MS(FAB, Pos.) : $m/z=537[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) : δ = 1.48(2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 1.71-1.73(2H, m), 2.29(3H, s), 2.70(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.01(2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 3.72(2H, s), 3.81(2H, s), 4.09(2H, s), 4.16(2H, s), 4.32(2H, s), 7.35-7.38(1H, m), 7.46-7.56(4H, m), 7.61(2H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 7.68(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.71(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.46(1H, d, $J=4.2\text{Hz}$).

【0734】

製造例111 : N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-N-メチル-ベンズアミド [化合物No. 112]の合成

30

【0735】

実施例111-1 : N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-N-メチル-ベンズアミドの合成

実施例1-1で得られた化合物954.3mg、HOBt 552.1mg、DCC 389.2mgを無水クロロホルムに溶解した。室温で30分攪拌した。そこへ実施例107-1で得られた化合物487.8mgを加えて室温で16時間攪拌した。反応後、水、1mol/l塩酸、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)で精製した。

40

これをメタノール7.4mlに溶解した。4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液7.4mlを加え室温で1.5時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記の化合物533.8mgを白色固体として得た。

【0736】

実施例111-2 : N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-4-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-N-メチル-ベンズアミド [化合物No. 112]の合成

実施例111-1で得られた化合物266.9mgを無水メタノール11mlに溶解し、そこへ1-メチル-2

えた。酢酸でpH5に調整した。室温で3日間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液1.0mlを加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、塩酸処理し、標記の化合物の塩酸塩234.9mgを白色固体として得た。

【0737】

MS(FAB, Pos.) : m/z=494[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆+D₂O) : δ = 0.91(6H, t, J=7.2Hz), 1.64(8H, m), 2.83(2H, s), 2.94-3.02(6H, m), 3.10(2H, m), 3.71(3H, s), 3.74(2H, s), 4.08(2H, s), 4.16(2H, s), 7.27(2H, d, J=7.3Hz), 7.37(2H, d, J=8.1Hz), 7.50(2H, s), 7.61(2H, s).

【0738】

製造例112: N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド [化合物No.113]の合成

【0739】

実施例112-1: 4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドの合成

実施例24-2で得られた化合物318.3mgを無水ジクロロメタン6.4mlに溶解し、トリエチルアミン0.159ml加えた。そこへ実施例107-1で得られた化合物266.5mgを加えて室温で2時間攪拌した。反応後、水洗した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物354.4mgを得た。

MS(FAB, Pos.) : m/z=486[M+H]⁺

【0740】

実施例112-2: N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドの合成

実施例112-1で得られた化合物354.4mgを40%メチルアミン/メタノール溶液3.5mlに溶解し、室温で3日間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。クロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗った。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した。

これを無水メタノール7mlに溶解した。そこへ2-イミダゾールカルボキシアルデヒド105.7mg、オルトギ酸トリメチル0.24mlを加えた。室温で2日間攪拌した。反応後、水素化ホウ素ナトリウム82.8mgを加えた。室温で24時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。水を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物171.8mgを得た。

MS(FAB, Pos.) : m/z=436[M+H]⁺

【0741】

実施例112-3: N-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド [化合物No.113]の合成

実施例112-2で得られた化合物171.8mgを無水メタノール7.0mlに溶解した。そこへ1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド65.0mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム49.0mgを加えた。酢酸でpH5に調整した。室温で2日間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、塩酸処理し、標記の化合物の塩酸塩184.8mgを白色固体として得た。

【0742】

MS(FAB, Pos.) : m/z=530[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆+D₂O) : δ = 0.92(6H, t, J=7.3Hz), 1.55(2H, t, J=7.0Hz), 1.64-1.69(6H, m), 2.61(3H, s), 2.92(2H, t, J=6.7Hz), 3.00-3.01(4H, m), 3.06-3.09(2H, m), 3.73(3H, s), 3.8

10

20

30

40

【0743】

製造例113: N-(4-ジ-n-プロピルアミノメチル-フェニル)-4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンズアミド[化合物No.114]の合成

【0744】

実施例113-1: N-(4-ジ-n-プロピルアミノメチル-フェニル)-4-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンズアミド[化合物No.114]の合成

実施例47-3で得られた化合物100.0mgをメタノール3.0mlに溶解し、ヘテロサイクルズ (Heterocycles) 15巻No.1、1981頁に記載の方法により合成した1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボキシアルデヒド51.0mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム30.0mgを加え酢酸にてpH5に調整し、室温で17時間攪拌した。反応終了後、反応液に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム/メタノール混合液にて分液抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩 37.4mgを白色固体として得た。

【0745】

MS(FAB, Pos.): m/z=501[M+H]⁺

¹H-NMR(500Mz, DMSO-d₆+D₂O): δ=0.88(6H, t, J=7.3Hz), 1.60-1.78(4H, m), 2.92-3.00(4H, m), 3.78(2H, s), 3.87(2H, s), 4.11(2H, s), 4.28(2H, s), 7.53(2H, d, J=8.7Hz), 7.56(2H, s), 7.57(2H, d, J=8.2Hz), 7.87(2H, d, J=8.7Hz), 7.92(2H, d, J=8.2Hz), 8.49(1H, brs).

【0746】

製造例114: [4-(6-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)ベンズイミダゾール-2-イル)ブチル]ジプロピルアミン[化合物No.115]の合成

【0747】

実施例114-1: 4-アミノ-3-[(5-t-ブトキシカルボニルアミノ)ペンタノイル]アミノ安息香酸メチルの合成

5-t-ブトキシカルボニルアミノ吉草酸1.45g、WSCl塩酸塩1.74g、及びHOBt 1.25gをDMF 20mlに溶解し、15分攪拌した。これに3,4-ジアミノ安息香酸メチル1.00gを加えて室温で4時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をクロロホルムに溶解し、飽和塩化アンモニウム水溶液、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下で溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製し、標記化合物1.46gを得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=365[M+H]⁺

【0748】

実施例114-2: 2-(4-ジプロピルアミノブチル)-3H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステルの合成

実施例114-1で得られた化合物1.46gをメタノール7.3mlに溶解し、これに4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液7.3mlを加え、40℃で一晩攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣を真空乾燥した。これをメタノール15mlに溶解し、トリエチルアミン0.597ml、オルトギ酸トリメチル1ml、及びプロピオンアルデヒド0.309mlを加えて室温で30分攪拌した。これにシアノ水素化ホウ素ナトリウム272mgを加えて室温で30分攪拌し、さらにプロピオンアルデヒド0.310ml、シアノ水素化ホウ素ナトリウム270mgを加えて室温で4時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下で溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製し、標記化合物315mgを褐

MS (FAB, Pos.): $m/z = 332 [M+H]^+$

【0749】

実施例114-3: {4-[6-クロロメチル-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]ブチル}ジプロピルアミンの合成

水素化アルミニウムリチウム108mgをTHF 60mlに懸濁し、これに実施例114-2で得られた化合物315mgのTHF溶液60mlを滴下し、室温で1時間攪拌した。反応終了後、硫酸ナトリウム10水和物を発砲しなくなるまで加え、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を白色沈殿物が生じるまで少しずつ加えた。ろ過後減圧下で溶媒を留去して残渣を真空乾燥後、これをジクロロメタン10mlに溶解し、トリエチルアミン263 μ l、塩化-p-トルエンスルホニル364mgを加えて室温で2.5時間攪拌した。反応終了後、水で洗浄し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下で溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、標記化合物113mgを褐色固体として得た。

MS (FAB, Pos.): $m/z = 476 [M+H]^+$

【0750】

実施例114-4: [4-(6-アミノメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ブチル]ジプロピルアミンの合成

実施例114-3で得られた化合物113mgをDMF 2mlに溶解し、フタルイミドカリウム69.0mgを加えて室温で2日間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、水で洗浄した。クロロホルムで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下で溶媒を留去して残渣を真空乾燥後、これを40%メチルアミン/メタノール溶液1.5mlに溶解し、室温で一晩攪拌した。反応終了後減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、水、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。クロロホルムで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下で溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、標記化合物39.8mgを褐色固体として得た。

MS (FAB, Pos.): $m/z = 303 [M+H]^+$

【0751】

実施例114-5: [4-(6-((1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル)ベンズイミダゾール-2-イル)ブチル]ジプロピルアミン[化合物No. 115]の合成

実施例114-4で得られた化合物39.8mgをメタノール1.0mlに溶解し、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド13.3mg、及びオルトギ酸トリメチル0.030mlを加えて室温で30分攪拌した。これに水素化ホウ素ナトリウム10.5mgを少量ずつ加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、水で洗浄後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下で溶媒を留去した後、これをメタノール1.0mlに溶解し、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド63.2mg、酢酸0.023ml、オルトギ酸トリメチル0.030ml、及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム23.2mgを加えて室温で30分攪拌した。これに酢酸0.045ml加え室温で4時間攪拌した。反応終了後減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下で溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、塩酸処理することにより標記化合物の塩酸塩27.6mgを白色固体として得た。

【0752】

MS (FAB, Pos.): $m/z = 477 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ = 0.89 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.63-1.69 (4H, m), 1.70-1.81 (2H, m), 1.94-2.01 (2H, m), 2.84-3.00 (4H, m), 3.03-3.09 (2H, m), 3.19-3.23 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.90 (2H, s), 4.13 (2H, s), 4.21 (2H, s), 4.41 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.49 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J=8$).

【0753】

製造例115: N-(4-([(イミダゾール-2-イルメチル)-([1,2,4]トリアゾール-3-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンジル)-N-メチル-N',N'-ジプロピルブタン-1,4-ジアミン[化合物No.116]の合成

【0754】

実施例115-1: (4-[(4-ジプロピルアミノ-ブチルアミノ)-メチル]-ベンジル)-カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

実施例103-3で得られた化合物225.3mgをメタノール6.76mlに溶解させ、実施例1-2で得られた化合物165.0mg、オルトギ酸トリメチル304.8mgを加え、室温にて18時間撹拌した。氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム108.7mgを加え、室温にて0.5時間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムにて分液抽出し、飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物297.6mgを無色油状物として得た。

10

【0755】

実施例115-2: (4-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-メチル-アミノ]-メチル)-ベンジル)-カルバミン酸t-ブチルエステルの合成

実施例115-1で得られた化合物625.7mgをメタノール25.0mlに溶解させ、36%ホルムアルデヒド水溶液0.246ml、シアノ水素化ホウ素ナトリウム220.9mgを加え酢酸にてpH5に調整し、室温で27時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物648.1mgを無色油状物として得た。

20

【0756】

実施例115-3: N-(4-アミノメチル-ベンジル)-N-メチル-N',N'-ジプロピル-ブタン-1,4-ジアミンの合成

実施例115-2で得られた化合物0.956g,をメタノール9.56mlに溶解させ、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液19.1mlを加え、室温にて1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えクロロホルムにて分液抽出し、得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮、真空乾燥させ、標記の化合物0.720gを無色油状物として得た。

30

【0757】

実施例115-4: N-(4-([(イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンジル)-N-メチル-N',N'-ジプロピル-ブタン-1,4-ジアミンの合成

実施例115-3で得られた化合物336.5mgをメタノールに溶解させ、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド158.8mg、オルトギ酸トリメチル350.7mgを加え、室温にて17時間撹拌した。氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム125.0mgを加え、室温にて1.5時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、クロロホルムにて分液抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物409.7mgを無色油状物として得た。

【0758】

実施例115-5: N-(4-([(イミダゾール-2-イルメチル)-([1,2,4]トリアゾール-3-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンジル)-N-メチル-N',N'-ジプロピルブタン-1,4-ジアミン[化合物No.116]の合成

実施例115-4で得られた化合物409.7mgをメタノール12.3mlに溶解し、1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボキシアルデヒド206.3mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム133.5mgを加え酢酸にてpH5に調整し、室温で38時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩105.6mgを白色固体として得た。

40

MS(FAB, Pos.): m/z=467[M+H]⁺

製造例116: N-メチル-N-(4-{[(1-メチル-イミダゾール-2-イルメチル)-([1,2,4]トリアゾール-3-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-N',N'-ジプロピル-ブタン-1,4-ジアミン[化合物No. 117]の合成

【0760】

実施例116-1: N-メチル-N-(4-{[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-N',N'-ジアミンの合成

実施例115-3で得られた化合物336.5mgをメタノール10.1mlに溶解させ、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド181.9mg、オルトギ酸トリメチル350.7mgを加え、室温にて17時間攪拌した。氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム125.0mgを加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、クロロホルムにて分液抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物440.2mgを無色油状物として得た。

10

【0761】

実施例116-2: N-メチル-N-(4-{[(1-メチル-イミダゾール-2-イルメチル)-([1,2,4]トリアゾール-3-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-N',N'-ジプロピル-ブタン-1,4-ジアミン[化合物No. 117]の合成

実施例116-1で得られた化合物440.2mgをメタノール13.2mlに溶解し、1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボキシアルデヒド213.9mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム138.4mgを加え酢酸にてpH5に調整し、室温で38時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩197.0mgを白色固体として得た。

20

MS(FAB, Pos.): m/z=481[M+H]⁺

【0762】

製造例117: N-(4-ジプロピルアミノメチルベンジル)-N'-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-N'-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン[化合物No. 118]の合成

【0763】

実施例117-1: 4-ジプロピルアミノメチルベンズアルデヒドの合成

実施例80-2で得られた化合物443mgをジクロロメタン9.0mlに溶解し、これに酸化マンガン(IV)(化学処理品、和光純薬社製)873mgを加えて室温で5時間攪拌した。反応終了後、セライトろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製し、標記化合物397mgを褐色固体として得た。

30

【0764】

MS(FAB, Pos.): m/z=220[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ=0.86(6H, t, J=7.3Hz), 1.47(4H, sext., J=7.3Hz), 2.36(4H, t, J=7.3Hz), 3.54(2H, s), 3.91(3H, s), 7.30(2H, d, J=8.3Hz), 7.33(2H, d, J=8.3Hz).

【0765】

実施例117-2: 4-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノブチルカルバミン酸 t-ブチルの合成

40

4-アミノブチルカルバミン酸 t-ブチル202mgをメタノール 3mlに溶解し、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド152mg、オルトギ酸トリメチル0.20mlを加えて室温で1.5時間攪拌した。0℃に冷却後水素化ホウ素ナトリウム81.1mgを加えて0℃で2時間攪拌し、室温でさらに1時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。クロロホルムで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して、残渣を真空乾燥することにより標記化合物334mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=269[M+H]⁺

【0766】

メチル)]アミノブチルカルバミン酸 t-ブチルの合成

実施例117-2で得られた化合物334mgをメタノール4mlに溶解し、これに1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド175mg、酢酸0.2mlを加えて0℃に冷却した。ここにシアノ水素化ホウ素ナトリウム133mgを加えた後、室温で一晩攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。クロロホルムで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下で溶媒を留去して残渣を真空乾燥することにより標記化合物429mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.) : $m/z = 363 [M+H]^+$

【0767】

10

実施例117-4 : N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-N'-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)ブタン-1,4-ジアミンの合成

実施例117-3で得られた化合物429mgをメタノール4.0mlに溶解し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液4.0mlを加えて室温で2時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をメタノールに溶解し、陰イオン交換樹脂(アンバーライトIRA-410)により中和し、溶媒を留去後、真空乾燥することにより標記化合物349mgを淡黄色固体として得た。

MS(FAB, Pos.) : $m/z = 263 [M+H]^+$

【0768】

実施例117-5 : N-(4-ジプロピルアミノメチルベンジル)-N'-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-N'-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン[化合物No. 118]の合成

20

実施例117-4で得られた化合物349mgをメタノール7.0mlに溶解し、実施例117-1で得られた化合物323mg、オルトギ酸トリメチル0.340mlを加えて室温で2時間攪拌した後、0℃に冷却した。これに水素化ホウ素ナトリウム75.5mgを加えて室温で30分攪拌した。反応終了後減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下で溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)により精製し、塩酸処理することにより標記化合物の塩酸塩89.8mgを白色固体として得た。

【0769】

30

MS(FAB, Pos.) : $m/z = 466 [M+H]^+$

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) : $\delta = 0.85(6H, t, J=7.3Hz), 1.51-1.55(2H, m), 1.61-1.64(2H, m), 1.67-1.79(4H, m), 2.47(2H, t, J=7.3Hz), 2.80(2H, br), 2.84-2.92(4H, m), 3.81(3H, s), 4.12(4H, s), 4.17(2H, s), 4.31(2H, d, J=5.5Hz), 7.61(1H, s), 7.62-7.73(7H, m), 9.57(2H, brs), 11.08(1H, brs).$

【0770】

製造例118 : N-(4-ジプロピルアミノメチルベンジル)-N'-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-N-メチル-N'-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)ブタン-1,4-ジアミン[化合物No. 119]の合成

【0771】

40

実施例118-1 : N-(4-ジプロピルアミノメチルベンジル)-N'-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-N-メチル-N'-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)ブタン-1,4-ジアミン[化合物No. 119]の合成

実施例117-5で得られた化合物の塩酸塩39.4mgをメタノール1.0mlに溶解し、トリエチルアミン0.050ml、オルトギ酸トリメチル0.040ml、36%ホルムアルデヒド溶液0.020mlを加えて室温で2時間攪拌した。0℃に冷却後、ここに水素化ホウ素ナトリウム15.0mgを少しずつ加え、室温に戻した後1時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解して1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下で溶媒を留

り精製し、塩酸処理することにより標記化合物の塩酸塩28.2mgを白色固体として得た。

【0772】

MS(FAB, Pos.) m/z=480[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ=0.85(6H, t, J=7.3Hz), 1.40-1.52(2H, br), 1.66-1.76(6H, m), 2.44-2.52(2H, m), 2.60(3H, s), 2.84-3.04(6H, br), 3.81(3H, s), 4.11(2H, s), 4.15(2H, s), 4.20-4.44(4H, m), 7.63(1H, s), 7.67-7.75(7H, m), 10.95(2H, br).

【0773】

製造例119: [3-(6-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-キノリン-2-イル)-プロピル]-ジプロピルアミン[化合物No. 120]の合成

10

【0774】

実施例119-1: 6-ブロモメチル-2-メチルキノリンの合成

2,6-ジメチルキノリン(東京化成社製)1.0398g、N-ブロモスクシンイミド 1.2353g、アゾビスイソブチロニトリル 98.5mgを四塩化炭素26mlに溶解し、アルゴン雰囲気下で2時間加熱還流した。反応後、沈殿物をろ過で除去した後、水洗した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物427.3mgを白色固体として得た。

【0775】

MS(FAB, Pos.) m/z=236, 238[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ=2.66(3H, s), 4.90(2H, s), 7.44(1H, d, J=8.4Hz), 7.75(1H, dd, J=2.1, 8.7Hz), 7.91(1H, d, J=8.5Hz), 7.99(1H, d, J=2.0Hz), 8.24(1H, d, J=8.4Hz).

20

【0776】

実施例119-2: 2-(2-メチルキノリン-6-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオンの合成
実施例119-1で得られた化合物 421.7mgを無水DMF 12.6mlに溶解し、そこへフタルイミドカリウム663.1mgを加えて室温で2時間攪拌した。反応後、溶媒を留去し、水を加えた。これをクロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物536.0mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.) m/z=303[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ=2.63(3H, s), 4.95(2H, s), 7.39(1H, d, J=8.4Hz), 7.66(1H, dd, J=2.1, 8.7Hz), 7.81(1H, d, J=10.4Hz), 7.86-7.89(3H, m), 7.92-7.94(2H, m), 8.22(1H, d, J=8.4Hz).

30

【0777】

実施例119-3: 2-(2-メチル-1-オキシキノリン-6-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオンの合成

実施例119-2で得られた化合物534.7mgをクロロホルム16mlに溶解し、そこへメタクロロ過安息香酸 321.0mgを加えて室温で4時間攪拌した。さらにメタクロロ過安息香酸153.6mgを加えて室温で1時間攪拌した。この溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物511.8mgを白色固体として得た。

40

MS(FAB, Pos.) m/z=319[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ=2.54(3H, s), 4.97(2H, s), 7.56(1H, d, J=8.5Hz), 7.75(1H, dd, J=2.0, 9.0Hz), 7.82(1H, d, J=8.8Hz), 7.87-7.90(2H, m), 7.92-7.96(3H, m), 8.51(1H, d, J=8.8Hz).

【0778】

実施例119-4: 2-(2-ヒドロキシメチルキノリン-6-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオンの合成

実施例119-3で得られた化合物510.6mgをジクロロメタン5.1mlに溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸無水物0.452mlを加えた。室温で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、メタノール

去した。残渣をクロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物458.2mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.) : $m/z=319$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 4.70 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 5.00 (2H, s), 5.56 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J=2.1, 8.7$ Hz), 7.86-7.89 (3H, m), 7.91-7.95 (3H, m), 8.34 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

【0779】

実施例119-5 : 6-(1,3-ジオキシ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-キノリン-2-カルボキシアルデヒドの合成

実施例119-4で得られた化合物457.4mgをクロロホルム7mlに溶解し、そこへ二酸化マンガ(化学処理品)2.4556gを加えて室温で3.5時間攪拌した。反応後、セライトろ過した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物366.9mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.) : $m/z=317$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 5.03 (2H, s), 7.87-7.90 (3H, m), 7.93-7.98 (3H, m), 8.04 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 8.21 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.58 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 10.11 (1H, s).

【0780】

実施例119-6 : 3-[6-(1,3-ジオキシ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-キノリン-2-イル]-アクリロニトリルの合成

実施例119-5で得られた化合物153.8mgと(トリフェニルホスファニリデン)-アセトニトリル(アルドリッチ社製)183.3mgと無水THF 9.2mlを加えて室温で2時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物164.2mgを黄色固体として得た。

MS(FAB, Pos.) : $m/z=340$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 5.00 (2H, d, $J=5.4$ Hz), 6.18 (1H, d, $J=12.0$ Hz), 6.91 (1H, d, $J=16.4$ Hz), 7.60 (1H, d, $J=11.7$ Hz), 7.79-7.95 (6H, m), 8.00 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.49 (1H, d, $J=8.3$ Hz).

【0781】

実施例119-7 : 3-[6-(1,3-ジオキシ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-キノリン-2-イル]-プロピオニトリルの合成

実施例119-6で得られた化合物574.4mgをエタノール20ml、クロロホルム10mlに溶解した。そこへ20%水酸化パラジウム-炭素172.3mgを加えて水素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。反応後、セライトろ過して溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物101.9mgを黄色固体として得た。

MS(FAB, Pos.) : $m/z=342$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 3.02 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.26 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 4.97 (2H, s), 7.49 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J=2.2, 8.7$ Hz), 7.86-7.88 (3H, m), 7.92-7.94 (2H, m), 8.31 (1H, d, $J=8.5$ Hz).

【0782】

実施例119-8 : [2-(2-シアノ-エチル)-キノリン-6-イルメチル]-カルバミン酸 *t*-ブチルエステルの合成

実施例119-7で得られた化合物181.2mgを40%メチルアミン/メタノール溶液3.6mlに溶解し、室温で21時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルムに溶解して1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。これをクロロホルム5.1mlに溶解し、ジ-*t*-ブチルジカルボネート174.6mg、トリエチルアミン0.112mlを加えて室温で一晩攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物139.9mgを黄色固体として得た。

MS(FAB, Pos.) : $m/z=342$ [M+H]⁺

【0783】

実施例119-9: [2-(3-ジプロピルアミノ-プロピル)-キノリン-6-イルメチル]-カルバミン酸 t-ブチルエステルの合成

実施例119-8で得られた化合物139.9mgを無水THF 4.2mlに溶解した。そこへ水素化アルミニウムリチウム68.3mgを加えて室温で2時間攪拌した。酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加えて室温で攪拌した。反応終了後、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。これを無水メタノール4.1ml、プロピオンアルデヒド0.095ml、オルトギ酸トリメチル0.144ml、シアノ水素化ホウ素ナトリウム110.6mgを加えて室温で2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した。クロロホルムに溶解して水洗した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物62.6mgを黄色固体として得た。

MS(FAB, Pos.) : m/z=400[M+H]⁺

【0784】

実施例119-10: [3-(6-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-キノリン-2-イル)-プロピル]-ジプロピルアミン[化合物No. 120]の合成

実施例119-9で得られた化合物62.6mgをメタノール1.2mlに溶解した。そこへ4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液1.2mlを加えて室温で2時間攪拌した。陰イオン交換樹脂(アンバーライトIRA-410)で処理した後、溶媒を減圧留去した。これを無水メタノール1.0mlに溶解して、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド25.0mg、オルトギ酸トリメチル0.056mlを加えて室温で16時間攪拌した。そこへ水素化ホウ素ナトリウム19.3mgを加えて室温で6時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去し、水を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。これを無水メタノール2.3mlに溶解し、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド28.6mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム32.0mgを加えて酢酸でpHを約5に調整し、室温で16時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した。これをクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、塩酸で処理することにより、標記の化合物の塩酸塩19.6mgを淡黄色固体として得た。

【0785】

MS(FAB, Pos.) : m/z=474[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆+D₂O) : δ = 0.92(6H, t, J=7.3Hz), 1.63-1.71(4H, m), 2.19-2.22(2H, m), 3.02-3.06(4H, m), 3.13-3.19(4H, m), 3.72(3H, s), 3.95(2H, s), 4.13(2H, s), 4.20(2H, s), 7.46(2H, s), 7.60(2H, s), 7.75(1H, d, J=8.8Hz), 7.94(1H, d, J=8.1Hz), 8.04(1H, d, J=9.0Hz), 8.10(1H, br), 8.62(1H, d, J=8.8Hz).

【0786】

製造例120: [3-(5-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-プロピル]-ジプロピルアミン[化合物No. 121]の合成

【0787】

実施例120-1: 5-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸 エチルエステルの合成

PCT特許公開W00153291に記載の方法により合成した5-メチル-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸 エチルエステル2.36gを四塩化炭素100mlに溶解し、N-ブロモスクシンイミド2.00g、アソビスイソブチロニトリル140.7mgを加えた後、加熱還流下17時間攪拌した。不溶物を濾過した後、メタノールにて再結晶した。これをDMF20mlに溶解し、フタルイミドカリウム1.18gを加えて室温にて終夜攪拌した。溶媒を留去した後、水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥することにより標記の化合物1.15gを淡黄色固体として得た。

【0788】

実施例120-2: (2-ヒドロキシメチル-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルメチル)-カルバミン酸 t-ブチルエステルの合成

実施例120-1で得られた化合物1.05gをメタノール20mlに溶解し、ヒドラジン1水和物1.0mlを加え、3時間加熱還流した。水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これをDMF30mlに溶解し、トリエチルアミン0.60ml、ジ-t-ブチルジカルボネート942.8mgを加え、室温にて終夜攪拌した。溶媒を留去した後、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを無水THF10mlに溶解し、水素化アルミニウムリチウム218.6mgを無水THF20mlに懸濁させ0℃に冷却した溶液に5分間かけて滴下し、0℃にて1時間攪拌した。酢酸エチル、メタノールを加えた後、溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール）にて精製することにより標記の化合物600.0mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): m/z=294 [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆+D₂O): δ=1.40(9H, s), 4.21(2H, s), 4.73(2H, s), 7.19-7.21(1H, m), 7.24(1H, s), 7.60(1H, s), 7.84(1H, d, J=8.3Hz).

【0789】

実施例120-3: 3-[5-(t-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル]-アクリル酸メチルエステルの合成

実施例120-2で得られた化合物596.0mgを無水クロロホルム30mlに溶解させた後、二酸化マンガン(化学処理品)6.0gを加えて室温にて15.5時間攪拌した。不溶物を濾過した後、溶媒を留去した。その残渣を無水THF20mlに溶解させ、トリフェニルホスホラニリデン酢酸メチル814.5mgを加えて室温にて22時間攪拌した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）にて精製し、標記の化合物560.0mgを白色固体として得た。

【0790】

MS(FAB, Pos.): m/z=348 [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆+D₂O): δ=1.40(9H, s), 3.74(3H, s), 4.22(2H, s), 6.32(1H, d, J=15.8 Hz), 7.34(1H, dd, J=1.5Hz, 8.3Hz), 7.71(1H, s), 7.85(1H, s), 7.90-7.93(1H, m), 7.96(1H, s).

【0791】

実施例120-4: 3-[5-(t-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル]-アクリル酸メチルエステルの合成

実施例120-3で得られた化合物560.0mgをメタノール50ml及びクロロホルム30mlに溶解し、10%パラジウム-炭素56mgを加えて水素雰囲気下2.5時間攪拌した。触媒を濾過した後、これを無水THF10mlに溶解し、水素化アルミニウムリチウム2.12gを無水THF20mlに懸濁させ0℃に冷却した溶液に5分間かけて滴下し、0℃にて1時間、室温にて1.5時間攪拌した。酢酸エチル、メタノールを加えた後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール）にて精製し、標記の化合物380.0mgを白色固体として得た。

【0792】

MS(FAB, Pos.): m/z=322 [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆+D₂O): δ=1.39(9H, s), 1.80-1.86(2H, m), 2.91-2.94(2H, m), 3.46-3.48(2H, m), 4.20(2H, s), 7.31(1H, dd, J=1.3Hz, 8.4Hz), 7.56(1H, s), 7.79(1H, d, J=8.3Hz).

【0793】

実施例120-5: [2-(3-ジプロピルアミノ-プロピル)-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルメチル]-カルバミン酸 t-ブチルエステルの合成

実施例120-4で得られた化合物356.0mgを無水ジクロロメタン10mlに溶解させた後、デスマーチンペルヨージナン(アルドリッチ社製)563.7mgを加えて室温で40分間攪拌した。水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）にて精製し、標記の化合物380.0mgを白色固体として得た。

エチル)にて精製した。これをメタノール10mlに溶解した後、ジ-n-プロピルアミン0.19ml、オルトギ酸トリメチル0.15ml、シアノ水素化ホウ素ナトリウム87.6mgを加えた後、室温にて30時間攪拌した。水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記の化合物241.9mgを淡黄色固体として得た。

【0794】

MS(FAB, Pos.): $m/z=405[M+H]^+$

1H -NMR(500MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O): $\delta=0.84(6H, t, J=7.3Hz)$, $1.39(9H, s)$, $1.77-1.80(2H, m)$, $2.30-2.33(4H, m)$, $2.40-2.43(2H, m)$, $2.88-2.91(2H, m)$, $4.20(2H, s)$, $7.12(1H, s)$, $7.17(1H, dd, J=1.5Hz, 8.2Hz)$, $7.56(1H, s)$, $7.89(1H, d, J=8.2Hz)$.

10

【0795】

実施例120-6: [3-(5-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-プロピル]-ジプロピル-アミンの合成

実施例120-5で得られた化合物237.7mgを4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液4.74mlを加え、17時間攪拌した後、溶媒を留去後乾燥した。これをメタノールに溶解した後、陰イオン交換樹脂(アンバーライトIRA-410)にて中和処理し、溶媒を留去、減圧乾燥した。これをメタノール8mlに溶解した後、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド84.6mg及びオルトギ酸トリメチル0.19mlを加えた後、室温にて20時間攪拌した。次いで水素化ホウ素ナトリウム66.6mgを加えた後、室温にて16時間攪拌した。反応終了後、水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物197.9mgを白黄色固体として得た。

20

【0796】

MS(FAB, Pos.): $m/z=385[M+H]^+$

1H -NMR(500MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O): $\delta=0.84(6H, t, J=7.3Hz)$, $1.35-1.39(4H, m)$, $1.77-1.80(2H, m)$, $2.30-2.33(4H, m)$, $2.41-2.44(2H, m)$, $2.88-2.91(2H, m)$, $3.69(2H, s)$, $3.74(2H, s)$, $6.83(1H, brs)$, $7.04(1H, brs)$, $7.11(1H, s)$, $7.26(1H, dd, J=1.7, 8.4Hz)$, $7.67(1H, s)$, $7.79(1H, d, J=8.2Hz)$.

【0797】

実施例120-7: [3-(5-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-プロピル]-ジプロピル-アミン[化合物No. 121]の合成

実施例120-6で得られた化合物197.9mgをメタノール10mlに溶解した後、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド68.0mg及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム64.7mgを加えた後、酢酸にてpHを5に調製し、室温で終夜攪拌した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、塩酸処理を行うことにより、標記の化合物の塩酸塩228.7mgを白色固体として得た。

30

【0798】

MS(FAB, Pos.): $m/z=479[M+H]^+$

1H -NMR(500MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O): $\delta=0.90(6H, t, J=7.2Hz)$, $1.16-1.19(2H, m)$, $1.62-1.67(4H, m)$, $1.99(3H, s)$, $2.01-2.10(4H, m)$, $2.95-3.03(6H, m)$, $3.09-3.12(2H, m)$, $3.70(2H, s)$, $3.80(2H, s)$, $4.01-4.08(4H, m)$, $4.15(2H, s)$, $7.20(1H, s)$, $7.31(1H, dd, J=1.4Hz, 8.3Hz)$, $7.48(1H, s)$, $7.61(1H, s)$, $7.76(1H, s)$, $7.80(1H, d, J=8.4Hz)$.

40

【0799】

製造例121: 2-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル-6-(3-ジプロピルアミノプロピル)ナフタレン[化合物No. 122]の合成

【0800】

実施例121-1: 2,6-ジヒドロキシメチルナフタレンの合成

アルミニウムリチウム1.55gを加えて窒素雰囲気下室温で2時間攪拌した。反応終了後、メタノール、次いで酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加え終夜攪拌した。これをクロロホルム、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記の化合物3.90gを白色固体として得た。

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ = 4.87(4H, d, J=6.4Hz), 7.50(2H, dd, J=1.5, 7.3Hz), 7.83(2H, d, J=8.3Hz), 7.84(2H, d, J=8.3Hz).

【0801】

実施例121-2: 2-t-ブチルジメチルシリルオキシメチル-6-ヒドロキシメチルナフタレンの合成

実施例121-1で得られた化合物3.41gを無水DMF200mlに溶解し、イミダゾール1.48g、無水DMF50mlに溶解したt-ブチルジメチルシリルクロライド2.73gを滴下し室温で終夜攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて攪拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)により精製し、標記の化合物2.68gを白色固体として得た。

【0802】

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ = 0.13(6H, s), 0.97(9H, s), 1.74(1H, t, J=5.9Hz), 4.86(2H, d, J=5.9Hz), 4.90(2H, s), 7.44(1H, dd, J=1.5, 8.3Hz), 7.48(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.77(1H, s), 7.80(2H, d, J=8.3Hz), 7.83(1H, d, J=8.8Hz).

【0803】

実施例121-3: 2-t-ブチルジメチルシリルオキシメチルナフタレン-6-カルボキシアルデヒドの合成

実施例121-2で得られた化合物255mgをクロロホルム5.0mlに溶解し、二酸化マンガン(化学処理品)366mgを加え室温で終夜攪拌した。反応終了後セライトろ過し、溶媒を留去して、標記の化合物245mgを白色固体として得た。

【0804】

実施例121-4: 3-(2-t-ブチルジメチルシリルオキシメチルナフタレン-6-イル)アクリル酸メチルエステルの合成

実施例121-3で得られた化合物245mgを無水THF5.0mlに溶解し、トリフェニルホスホラニリデン酢酸メチル300mgを加えて窒素雰囲気下室温で5日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)により精製し、標記の化合物223mgを白色固体として得た。

【0805】

MS(FAB, Pos.): m/z=357[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ = 0.14(6H, s), 0.97(9H, s), 3.83(3H, s), 4.90(2H, s), 6.55(1H, d, J=16.1Hz), 7.46(1H, dd, J=1.7, 8.5Hz), 7.66(1H, dd, J=1.7, 8.5Hz), 7.77(1H, s), 7.82(2H, dd, J=3.4, 8.5Hz), 7.85(1H, d, J=16.1Hz), 7.91(1H, s).

【0806】

実施例121-5: 3-(6-t-ブチルジメチルシリルオキシメチルナフタレン-2-イル)プロピオン酸メチルエステルの合成

実施例121-4で得られた化合物2.54gを無水ベンゼン80mlに溶解し、パラジウムブラックを加えて水素雰囲気下室温で1時間攪拌した。反応終了後、セライトろ過し、溶媒を留去して標記の化合物2.62gを白色固体として得た。

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ = 0.12(6H, s), 0.96(9H, s), 2.72(2H, t, J=7.6Hz), 3.11(2H, t, J=7.6Hz), 3.68(3H, s), 4.88(2H, s), 7.32(1H, dd, J=2.0, 8.5Hz), 7.41(1H, dd, J=1.7, 8.5Hz), 7.62(1H, s), 7.73(1H, s), 7.76(2H, d, J=8.1Hz).

【0807】

実施例121-6: 3-(6-t-ブチルジメチルシリルオキシメチルナフタレン-2-イル)プロパン-1-

実施例121-5で得られた化合物2.62gを無水THF100mlに溶解し、氷冷下にて水素化アルミニウムリチウム555mgを加えて窒素雰囲気下で30分間攪拌した。反応終了後、メタノール、次いで酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加え終夜攪拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記の化合物2.64gを白色固体として得た。

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ = 0.13(6H, s), 0.97(9H, s), 1.96-2.02(2H, m), 2.87(2H, t, J=7.3Hz), 3.71(2H, q, J=6.3Hz), 4.89(2H, s), 7.34(1H, dd, J=1.7, 8.3Hz), 7.41(1H, dd, J=1.7, 8.3Hz), 7.62(1H, s), 7.74(2H, d, J=8.3Hz), 7.76(1H, d, J=8.3Hz).

【0808】

実施例121-7: 3-(6-*t*-ブチルジメチルシリルオキシメチルナフタレン-2-イル)プロピオンアルデヒドの合成

10

実施例121-6で得られた化合物1.18gを無水ジクロロメタン25mlに溶解し、デスマーチンペルヨージナン1.82gを加え室温で2時間攪拌した。反応終了後、チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え攪拌した。これをクロロホルムで抽出し、チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の混合水溶液で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)により精製し、標記の化合物981mgを白色固体として得た。

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ = 0.13(6H, s), 0.96(9H, s), 2.88(2H, dt, J=1.7, 7.6Hz), 3.12(2H, t, J=7.6Hz), 4.88(2H, s), 7.32(1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 7.41(1H, dd, J=1.7, 8.8Hz), 7.61(1H, s), 7.73(1H, s), 7.74(1H, d, J=7.8Hz), 7.76(1H, d, J=8.3Hz), 9.87(1H, s).

20

【0809】

実施例121-8: [3-(6-*t*-ブチルジメチルシリルオキシメチルナフタレン-2-イル)プロピル]ジプロピルアミンの合成

ジプロピルアミン363mgを無水メタノール20mlに溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム281mg、オルトギ酸トリメチル0.490ml、実施例121-7で得られた化合物981mgを加えて窒素雰囲気下室温で終夜攪拌した。反応終了後、溶媒を留去、クロロホルムに溶解し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製し、標記の化合物1.28gを褐色液体として得た。

30

【0810】

MS(FAB, Pos.): m/z=414[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ = 0.16(6H, s), 0.87(6H, t, J=7.3Hz), 0.96(9H, s), 1.45(4H, sext., J=7.6Hz), 1.86(2H, quint., J=7.8Hz), 2.38(4H, t, J=7.6Hz), 2.49(2H, t, J=7.8Hz), 2.77(2H, t, J=7.8Hz), 4.88(2H, s), 7.33(1H, dd, J=1.7, 8.4Hz), 7.40(1H, dd, J=1.7, 8.1Hz), 7.60(1H, s), 7.73(1H, s), 7.73(1H, d, J=8.4Hz), 7.74(1H, d, J=8.5Hz).

【0811】

実施例121-9: 2-ヒドロキシメチル-6-(3-ジプロピルアミノプロピル)ナフタレンの合成

実施例121-8で得られた化合物1.28gに1mol/lのTBAF/THF溶液6.20mlを加え室温で終夜攪拌した。反応終了後、溶媒を留去、クロロホルムに溶解し蒸留水を加えて攪拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製し、標記の化合物472mgを褐色液体として得た。

40

【0812】

MS(FAB, Pos.): m/z=300[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ = 0.87(6H, t, J=7.6Hz), 1.44(4H, sext., J=7.6Hz), 1.86(2H, quint., J=7.1Hz), 2.38(4H, t, J=7.6Hz), 2.49(2H, t, J=7.1Hz), 2.78(2H, t, J=7.8Hz), 4.85(2H, s), 7.35(1H, dd, J=2.0, 8.5Hz), 7.46(1H, dd, J=1.7, 8.5Hz), 7.62(1H, s), 7.76(1H, d, J=9.3Hz), 7.78(1H, s), 7.78(1H, d, J=9.3Hz).

実施例121-10:2-フタルイミドメチル-6-(3-ジプロピルアミノプロピル)ナフタレンの合成
 実施例121-9で得られた化合物453mgにトリフェニルホスフィン516mg、フタルイミド245mgを加え無水THF10mlに溶解し、氷浴中40%ジエチルアゾジカルボキシレート/トルエン溶液0.892mlを加えて窒素雰囲気下室温で2時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)により精製し、標記の化合物439mgを白色固体として得た。

【0814】

MS(FAB, Pos.): $m/z=429[M+H]^+$

1H -NMR(500MHz, $CDCl_3$): $\delta=0.86(6H, t, J=7.6Hz)$, $1.42(4H, sext., J=7.6Hz)$, $1.82(2H, quint., J=7.6Hz)$, $2.35(4H, t, J=7.6Hz)$, $2.45(2H, t, J=7.6Hz)$, $2.75(2H, t, J=7.6Hz)$, $4.99(2H, s)$, $7.32(1H, dd, J=1.7, 8.5Hz)$, $7.52(1H, dd, J=2.0, 8.5Hz)$, $7.57(1H, s)$, $7.70-7.74(4H, m)$, $7.84-7.87(3H, m)$.

10

【0815】

実施例121-11:2-アミノメチル-6-(3-ジプロピルアミノプロピル)ナフタレンの合成

実施例121-10で得られた化合物439mgを40%メチルアミン/メタノール溶液45mlに溶解し室温で3日間撹拌した。反応終了後溶媒を留去し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えて撹拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記の化合物283mgを無色油状物として得た。

【0816】

MS(FAB, Pos.): $m/z=299[M+H]^+$

1H -NMR(500MHz, $CDCl_3$): $\delta=0.87(6H, t, J=7.3Hz)$, $1.44(4H, sext., J=7.6Hz)$, $1.85(2H, quint., J=7.8Hz)$, $2.37(4H, t, J=7.6Hz)$, $2.48(2H, t, J=7.8Hz)$, $2.77(2H, t, J=7.8Hz)$, $4.02(2H, s)$, $7.34(1H, dd, J=1.7, 8.3Hz)$, $7.41(1H, dd, J=2.0, 8.5Hz)$, $7.60(1H, s)$, $7.71(1H, s)$, $7.74(1H, d, J=8.3Hz)$, $7.75(1H, d, J=8.1Hz)$.

20

【0817】

実施例121-12:2-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)-6-(3-ジプロピルアミノプロピル)ナフタレン[化合物No. 122]の合成

実施例121-11で得られた化合物280mgを無水メタノール5.0mlに溶解し、オルトギ酸トリメチル0.154ml、2-イミダゾールカルボキシアリデヒド90.1mgを加え窒素雰囲気下室温で2時間撹拌した。次いで氷浴中水素化ホウ素ナトリウム53.3mgを加え室温で30分間撹拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて撹拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣を無水メタノール10mlに溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム93.6mg、酢酸3.00ml、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアリデヒド120mgを加えて窒素雰囲気下室温で2日間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去、クロロホルムに溶解し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて撹拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製し、塩酸処理することにより標記の化合物の塩酸塩318mgを白色固体として得た。

30

40

【0818】

MS(FAB, Pos.): $m/z=473[M+H]^+$

1H -NMR(500MHz, $DMSO-d_6+D_2O$): $\delta=0.89(6H, t, J=7.3Hz)$, $1.62(4H, sext., J=7.3Hz)$, $2.03(2H, quint., J=7.9Hz)$, $2.79(2H, t, J=7.8Hz)$, $2.99-3.02(4H, m)$, $3.09(2H, t, J=8.1Hz)$, $3.85(2H, s)$, $4.10(2H, s)$, $4.18(2H, s)$, $7.43(1H, d, J=1.8Hz)$, $7.44(1H, s)$, $7.45(1H, d, J=1.8Hz)$, $7.50(1H, d, J=8.4Hz)$, $7.59(2H, d, J=1.4Hz)$, $7.71(1H, s)$, $7.77(1H, d, J=8.5Hz)$, $7.83(1H, s)$, $7.83(1H, d, J=8.4Hz)$.

【0819】

製造例122: N-(4-ジ-n-プロピルアミノメチル-フェニル)-4-([(1-メチル-イミダゾール-2-

[化合物No. 123]の合成

【0820】

実施例122-1: 4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-安息香酸の合成

市販の4-アミノメチル安息香酸・塩酸塩 20.9gをジオキサン200ml、水 100ml、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液137.9mlに溶解させ、氷冷下ジ-*t*-ブチルジカーボネート30.7gを加え、室温にて17時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、水を加え、1mol/l塩酸を加え、pH4とし、析出固体を濾別し加熱真空乾燥させ、標記の化合物31.3gを白色固体として得た。

【0821】

実施例122-2: [4-(4-ジプロピルアミノメチル-フェニルカルバモイル)-ベンジル]-カルバミン酸-*t*-ブチルエステルの合成

10

実施例122-1で得られた化合物1.95gをクロロホルム20ml、DMF 8mlに溶解させ、WSCl塩酸塩 1.50g、HOBt 1.08gを加え、室温にて1時間攪拌した。実施例19-2で得られた化合物1.23g、クロロホルム10mlを加え、室温にて15時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物2.86gを黄色油状物として得た。

【0822】

実施例122-3: 4-アミノメチル-N-(4-ジプロピルアミノメチル-フェニル)-ベンズアミドの合成

実施例122-2で得られた化合物1.38gをメタノール10mlに溶解させ、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液15mlを加え、室温にて30分間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、陰イオン交換樹脂(アンバーライトIRA-410)によって中和処理した。溶媒を減圧下濃縮及び真空乾燥し、標記の化合物0.79gを黄色固体として得た。

20

【0823】

実施例122-4: N-(4-ジプロピルアミノメチル-フェニル)-4-[[[(1-メチル-1*H*-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]メチル]ベンズアミドの合成

実施例122-3で得られた化合物290.2mgをメタノール8.71mlに溶解させ、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアリデヒド141.2mg、オルトギ酸トリメチル272.2mgを加え、室温にて22時間攪拌した。反応液を氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム97.0mgを加え、室温にて0.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、クロロホルムにて分液抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物256.8mgを黄色油状物として得た。

30

【0824】

実施例122-5: N-(4-ジ-*n*-プロピルアミノメチル-フェニル)-4-[[[(1-メチル-イミダゾール-2-イルメチル)-(1*H*-[1,2,4]トリアゾール-3-イルメチル)-アミノ]-メチル]-ベンズアミド [化合物No. 123]の合成

実施例122-4で得られた化合物 256.8mgをメタノール7.7mlに溶解し、1*H*-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボキシアリデヒド115.0mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム74.4mgを加え酢酸にてpH5に調整し、室温で14時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩 337.9mg を白色固体として得た。

40

¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆+D₂O): δ = 0.88(6H, t, J=7.3Hz), 1.62-1.76(4H, m), 2.92-2.98(4H, m), 3.77(3H, s), 3.81(2H, s), 3.92(2H, s), 4.11(2H, s), 4.28(2H, s), 7.47-7.52(3H, m), 7.56(2H, d, J=8.5Hz), 7.88(2H, d, J=8.5Hz), 7.92(2H, d, J=8.3Hz), 8.66(1H, brs).

【0825】

製造例123: [5-(6-[[[(1*H*-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1*H*-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル]-キノリン-2-イル)-ペンチル]-ジプロピルアミン[化合物No. 124]の合成

.....

実施例123-1: (3-シアノ-プロピル)-トリフェニル-ホスホニウムブロマイドの合成

トリフェニルホスフィン1.4789gを無水トルエン44.4mlに溶解した。そこへ4-ブロモ-ブチロニトリル(東京化成社製)834.7mgを加えて22時間加熱還流した。反応後、沈殿物をろ過した。濾取した沈殿をトルエンで洗浄し、減圧下で加熱乾燥して標記の化合物1.1697gを白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ = 1.87 (2H, dt, J =7.3, 11.7Hz), 2.72 (2H, t, J =7.3Hz), 3.63-3.70 (2H, m), 7.76-7.84 (12H, m), 7.90-7.94 (3H, m).

【0827】

実施例123-2: 5-[6-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-キノリン-2-イル]-ペンタ-4-エンニトリルの合成

実施例123-1で得られた化合物675.0mgを無水THF 30mlに懸濁させ、氷冷した。そこへ2mol/lリチウムジイソプロピルアミド/ヘプタン溶液0.825ml加え、室温で1時間攪拌した。ここに実施例119-7で得られた化合物327.9mgを無水THF 20mlに懸濁させた溶液を徐々に加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物268.0mgを黄色固体として得た。

【0828】

MS(FAB, Pos.): m/z =368 [M+H] $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ = 2.66 (2H, t, J =7.3Hz), 3.19 (2H, dq, J =1.5, 7.3Hz), 5.03 (2H, s), 6.03-6.08 (1H, m), 6.69 (1H, dt, J =1.5, 10.0Hz), 7.29 (1H, d, J =8.5Hz), 7.71-7.75 (2H, m), 7.77 (1H, dd, J =2.0, 8.8Hz), 7.83 (1H, d, J =1.7Hz), 7.86-7.89 (2H, m), 7.98 (1H, d, J =8.5Hz), 8.08 (1H, d, J =8.3Hz).

【0829】

実施例123-3: [2-(4-シアノ-ブチル)-キノリン-6-イルメチル]-カルバミン酸 *t*-ブチルエステルの合成

実施例123-2で得られた化合物265.1mgを40%メチルアミン/メタノール溶液8.0mlに溶解した。室温で15時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルムに溶解した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗った。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。

これをクロロホルム5.1mlに溶解した。そこへジ-*t*-ブチルジカルボネート235.7mg、トリエチルアミン0.151mlを加えた。室温で5時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去した。これをエタノール12mlに溶解した。そこへ20%水酸化パラジウム-炭素242.9mgを加えて水素雰囲気下室温で1.5時間攪拌した。反応後、セライトろ過し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物82.0mgを黄色固体として得た。

【0830】

MS(FAB, Pos.): m/z =340 [M+H] $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ = 1.48 (9H, s), 1.78 (1H, quint., J =7.3Hz), 1.98-2.05 (2H, m), 2.41 (2H, t, J =7.3Hz), 3.02 (2H, t, J =7.6Hz), 4.50 (2H, d, J =5.9Hz), 4.97 (1H, br), 7.29 (1H, d, J =8.3Hz), 7.62 (1H, d, J =8.8Hz), 7.67 (1H, s), 7.99 (1H, d, J =8.5Hz), 8.05 (1H, d, J =8.3Hz).

【0831】

実施例123-4: [2-(5-ジプロピルアミノ-ペンチル)-キノリン-6-イルメチル]-カルバミン酸 *t*-ブチルエステルの合成

実施例123-3で得られた化合物75.8mgを無水THF 2.2mlに溶解した。そこへ水素化アルミニウムリチウム33.4mgを加えて室温で1時間攪拌した。ここに酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加えて攪拌した後、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を留去した。これを無水メタノール2.3mlに溶解し、プロピオンアルデヒド0.048ml、オルトギ酸トリメチル0.072ml、シアノ水素化ホウ素ナトリウム55.3mgを加えて室温で19時間攪拌した。溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキ

10

20

30

40

【0832】

MS(FAB, Pos.) : m/z=428[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) : δ = 0.85(6H, t, J=7.3Hz), 1.38-1.51(8H, m), 1.48(9H, s), 1.82(2H, quint., J=7.8Hz), 2.34-2.37(4H, m), 2.40(2H, t, J=7.3Hz), 2.96(2H, t, J=7.8Hz), 4.49(2H, d, J=5.9Hz), 4.95-4.98(1H, br), 7.29(1H, d, J=8.3Hz), 7.61(1H, d, J=8.3Hz), 7.66(1H, s), 8.00(1H, d, J=8.5Hz), 8.03(1H, d, J=8.3Hz).

【0833】

実施例123-5 : [5-(6-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-キノリン-2-イル)-ペンチル]-ジプロピルアミン[化合物No. 124]の合成

実施例123-4で得られた化合物52.6mgをメタノール1.6mlに溶解し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液1.6mlを加えて室温で1.5時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去した。陰イオン交換樹脂(アンバーライトIRA-410)で中和処理し、溶媒を留去した。これを無水メタノール1.0mlに溶解し、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド17.3mgを加えた。室温で2時間攪拌した。ここへ水素化ホウ素ナトリウム13.6mgを加え、室温で4時間攪拌した。反応後、溶媒を留去して、クロロホルムに溶解し水洗した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。これを無水メタノール1.0mlに溶解し、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド19.8mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム22.6mgを加えた。酢酸でpHを5に調整した後、室温で14時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加え、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、塩酸で処理することにより、標記の化合物の塩酸塩45.4mgを白色固体として得た。

【0834】

MS(FAB, Pos.) : m/z=502[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆+D₂O) : δ = 0.91(6H, t, J=7.3Hz), 1.39(2H, t, J=7.8Hz), 1.60-1.73(6H, m), 1.82-1.88(2H, m), 2.97-3.09(6H, m), 3.16(2H, t, J=8.1Hz), 3.73(3H, s), 3.97(2H, s), 4.13(2H, s), 4.20(2H, s), 7.46(2H, dd, J=2.0, 4.9Hz), 7.59(2H, s), 7.85(1H, d, J=8.5Hz), 8.01(1H, d, J=9.0Hz), 8.13(1H, d, J=8.5Hz), 8.18(1H, s), 8.78(1H, d, J=7.3Hz).

【0835】

製造例124-2 : [(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル-6-(4-ジプロピルアミノブチル)ナフタレン[化合物No. 125]の合成

【0836】

実施例124-1 : t-ブチル-[6-(4-メトキシ-3-ブテニル)-ナフタレン-2-イルメトキシ]-ジメチル-シランの合成

メトキシメチルトリフェニルホスホニウムクロリド425mgを無水THF10mlに溶解し、氷冷下、2mol/lのリチウムジイソプロピルアミド/THF溶液0.619mlを加えて室温で1時間攪拌した。ここに無水THFに溶解した実施例121-7で得られた化合物296mgを加え室温で終夜攪拌した。反応終了後、蒸留水を加え攪拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)により精製し、標記の化合物264mg(幾何異性体混合物)を黄色油状物として得た。

【0837】

(E体)

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) : δ = 0.12(6H, s), 0.96(9H, s), 2.33(2H, q, J=6.6Hz), 2.79-2.83(2H, m), 3.48(3H, s), 4.78(1H, q, J=6.3Hz), 4.88(2H, s), 6.32(1H, d, J=6.3Hz), 7.29-7.36(1H, m), 7.38-7.41(1H, m), 7.59(1H, s), 7.73-7.74(3H, m).

(Z体)

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) : δ = 0.12(6H, s), 0.96(9H, s), 2.48(2H, q, J=6.6Hz), 2.79-2.83(2H, m), 3.56(3H, s), 4.39(1H, q, J=12.5Hz), 4.88(2H, s), 5.88(1H, d, J=12.5Hz), 7.29-7.36(1H, m), 7.38-7.41(1H, m), 7.59(1H, s), 7.73-7.74(3H, m).

【0838】

実施例124-2:2-ヒドロキシメチル-6-(4-ジプロピルアミノブチル)ナフタレンの合成

実施例124-1で得られた化合物263mgをTHF2.0mlに溶解し、蒸留水2.0ml、酢酸2.0mlを加え室温で終夜撹拌した。反応終了後、溶媒を留去して残渣を得た。ジプロピルアミン253mgを無水メタノール5.0mlに溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム69.5mg、酢酸3.0ml、無水メタノールに溶解した前述の残渣を加えて窒素雰囲気下室温で3日間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去、クロロホルムに溶解し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて撹拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)により精製し、標記の化合物70.0mgを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=314$ [M+H]⁺

【0839】

実施例124-3:2-フタルイミドメチル-6-(4-ジプロピルアミノブチル)ナフタレンの合成

実施例124-2で得られた化合物70.0mgにトリフェニルホスフィン76.1mg、フタルイミド36.1mgを加え無水THF1.0mlに溶解し、氷浴中40%アゾジカルボン酸ジエチル/トルエン溶液0.132mlを加えて窒素雰囲気下、室温で3時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)により精製し、標記の化合物75.0mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=443$ [M+H]⁺

【0840】

実施例124-4:2-アミノメチル-6-(4-ジプロピルアミノブチル)ナフタレンの合成

実施例124-3で得られた化合物75.0mgを40%メチルアミン/メタノール溶液2.0mlに溶解し室温で終夜撹拌した。反応終了後溶媒を留去し1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えて撹拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記の化合物67.5mgを無色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=313$ [M+H]⁺

【0841】

実施例124-5:2-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル-6-(4-ジプロピルアミノブチル)ナフタレンの合成

実施例124-4で得られた化合物67.5mgを無水メタノール2.0mlに溶解し、オルトギ酸トリメチル0.0354ml、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド20.8mgを加え、窒素雰囲気下室温で2時間撹拌した。次いで氷浴中で水素化ホウ素ナトリウム12.3mgを加え室温で1時間撹拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて撹拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製し、標記の化合物39.0mgを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=393$ [M+H]⁺

【0842】

実施例124-6:2-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル-6-(4-ジプロピルアミノブチル)ナフタレン[化合物No. 125]の合成
実施例124-5で得られた化合物39.0mgを無水メタノール1.0mlに溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム9.40mg、酢酸1.00ml、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド12.0mgを加えて窒素雰囲気下室温で2日間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムに溶解し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて撹拌した。これをクロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製し、塩酸処理することにより標記の化合物の塩酸塩16.7mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=487[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): $\delta=0.88$ (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), $1.60\text{--}1.75$ (8H, m), 2.77 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), $2.90\text{--}2.98$ (4H, m), 3.05 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 3.68 (3H, s), 3.82 (2H, s), 4.11 (2H, s), 4.18 (2H, s), 7.39 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.64 (2H, s), 7.67 (1H, s), 7.74 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.90 (1H, s).

【0844】

製造例125: [4-(6-{[ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル}-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ブチル]ジプロピルアミン[化合物No. 126]の合成

【0845】

実施例125-1: 4-アミノ-3-プロピルアミノ安息香酸メチルの合成

10

3,4-ジアミノ安息香酸メチル2.01gをDMF40mlに溶解し、これに炭酸カリウム2.00g、1-ヨードプロパン1.4mlを加えて室温で22時間攪拌した。反応終了後減圧下で溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下で溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)により精製し、標記化合物1.06gを得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z=209[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta=1.05$ (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.71 (2H, sext., $J=7.3\text{Hz}$), 3.12 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.86 (3H, s), 6.69 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.35 (1H, s), 7.45 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

【0846】

20

実施例125-2: 4-(5-*t*-ブトキシカルボニルアミノペンタノイルアミノ)-3-プロピルアミノ安息香酸メチルの合成

5-*t*-ブトキシカルボニルアミノ吉草酸574mg、WSCl塩酸塩690mg、HOBt 487mgをクロロホルム10mlに溶解し、室温で30分攪拌した。ここに4-アミノ-3-プロピルアミノ安息香酸メチル503mgを加えて室温で一晩攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して、残渣をクロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製し、標記化合物540mgを無色粘稠物として得た。

【0847】

30

MS(FAB, Pos.): $m/z=408[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta=0.97$ (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.37 (9H, s), $1.37\text{--}1.46$ (2H, m), $1.51\text{--}1.66$ (4H, m), 2.37 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.93 (2H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 3.04 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.81 (3H, s), 5.14 (1H, br), 6.83 (1H, br), 7.16 (1H, s), 7.20 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 9.24 (1H, s).

【0848】

実施例125-3: 2-(4-ジプロピルアミノブチル)-3-プロピル-3H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステルの合成

実施例125-2で得られた化合物540mgをメタノール10mlに溶解し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液5mlを加えて、室温で1.5時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒留去して残渣をメタノールに溶解し、陰イオン交換樹脂(アンバーライトIRA-410)を加えて中和した。溶媒を留去し、残渣をメタノール12mlに溶解し、これに酢酸0.425ml、シアノ水素化ホウ素ナトリウム135mgを加えて0℃に冷却した。ここにプロピオンアルデヒド0.114mlを加えて室温で1時間攪拌した。再び0℃に冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム132mg、プロピオンアルデヒド0.115mlを加えて室温で一晩攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下で溶媒留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、標記化合物361mgを無色粘稠物として得た。

40

【0849】

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ = 0.88(6H, t, J=7.3Hz), 1.00(3H, t, J=7.3Hz), 1.49(4H, q, J=7.5Hz), 1.74-1.82(4H, m), 1.87(2H, sext., J=7.6Hz), 1.91-2.09(4H, m), 2.93-3.01(4H, m), 3.00(2H, t, J=7.1Hz), 3.09(2H, t, J=7.6Hz), 3.96(3H, s), 4.15(2H, t, J=7.6Hz), 7.66(1H, d, J=8.5Hz), 7.96(1H, d, J=8.5Hz), 8.08(1H, s).

【0850】

実施例125-4: [2-(4-ジプロピルアミノブチル)-3-プロピル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル]メタノールの合成

水素化アルミニウムリチウム138mgをTHF 7mlに懸濁し、0℃に冷却した後、実施例125-3で得られた化合物361 mg のTHF溶液7mlを滴下し、0℃で1時間攪拌した。反応終了後、硫酸ナトリウム+水和物を発泡しなくなるまで加えた。これに1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を白色固体が析出するまで加えた。固体をろ別し、ろ液を減圧下で溶媒留去して残渣を真空乾燥することにより標記化合物302mgを淡黄色粘稠物として得た。

10

【0851】

MS(FAB, Pos.): m/z = 346[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 0.82(6H, t, J=7.3Hz), 0.89(3H, t, J=7.3Hz), 1.37(4H, sext., J=7.3Hz), 1.50(2H, quint., J=7.3Hz), 1.70-1.81(4H, m), 2.29(4H, t, J=7.3Hz), 2.39(2H, t, J=7.1Hz), 2.84(2H, t, J=7.6Hz), 4.11(2H, t, J=7.3Hz), 4.59(2H, d, J=5.2Hz), 5.16(1H, t, J=5.5Hz), 7.09(1H, d, J=8.2Hz), 7.42(1H, s), 7.45(1H, d, J=8.2Hz).

【0852】

実施例125-5: 2-[2-(4-ジプロピルアミノブチル)-3-プロピル-3H-ベンズイミダゾール-5-イルメチル]イソインドール-1,3-ジオンの合成

20

実施例125-4で得られた化合物302mgをトルエン6.0mlに溶解し、トリフェニルホスフィン275mg、フタルイミド193mgを加えて0℃に冷却した。

これに40%アゾジカルボン酸ジエチル/トルエン溶液452mgを滴下し、その後室温で一晩攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒留去して、残渣をクロロホルムに溶解し、水で洗浄、クロロホルムで抽出、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下で溶媒留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、標記化合物174mgを淡黄色固体として得た。

【0853】

MS(FAB, Pos.): m/z = 475[M+H]⁺

30

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ = 0.79-0.83(6H, m), 0.86(3H, t, J=7.3Hz), 1.31-1.40(4H, m), 1.46-1.51(2H, m), 1.63-1.80(4H, m), 2.29(4H, br), 2.39(2H, br), 2.83(2H, t, J=7.6Hz), 4.12(2H, t, J=7.3Hz), 4.87(2H, s), 7.08(1H, d, J=8.3Hz), 7.46-7.48(2H, m), 7.83-7.89(2H, m), 7.90-7.93(2H, m).

【0854】

実施例125-6: [4-(6-(6-アミノメチル-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ブチル)ジプロピルアミン]の合成

実施例125-5で得られた化合物173mgを40%メチルアミン/メタノール溶液1.8mlに溶解し、室温17時間分攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)により精製し、標記の化合物130mgを淡黄色粘稠物として得た。

40

MS(FAB, Pos.): m/z = 345[M+H]⁺

【0855】

実施例125-7: [4-(6-([ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ブチル]ジプロピルアミンの合成

実施例125-6により得られた化合物130mgをメタノール3.0mlに溶解し、オルトギ酸トリメチル0.130ml及び2-イミダゾールカルボキシアルデヒド37.3mgを加えて1時間攪拌後、0℃に冷却した。これに水素化ホウ素ナトリウム21.5mgを加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム

リウムで乾燥した。ろ過後減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）により精製し、塩酸で処理することにより標記化合物の塩酸塩16.4mgを白色固体として得た。

【0856】

MS(FAB, Pos.): $m/z = 505 [M+H]^+$

1H -NMR(500MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.91$ (6H, t, $J=7.3$ Hz), 0.99 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.66 - 1.71 (4H, m), 1.78 - 1.82 (4H, m), 1.83 - 1.96 (2H, m), 2.97 - 3.00 (4H, m), 3.08 - 3.16 (2H, m), 3.25 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.87 (2H, s), 4.16 (4H, s), 4.54 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 7.52 - 7.55 (1H, m), 7.61 (3H, s), 7.64 - 7.70 (1H, m), 8.43 (1H, s), 10.31 (1H, br).

【0857】

製造例126: [4-(6-((1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル)-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ブチル]ジプロピルアミン[化合物No.127]の合成

【0858】

実施例126-1: [4-(6-((1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル)-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ブチル]ジプロピルアミンの合成

実施例125-6により得られた化合物130mgをメタノール3.0mlに溶解し、オルトギ酸トリメチル0.130ml及び2-イミダゾールカルボキシアルデヒド37.3mgを加えて1時間攪拌後、0℃に冷却した。これに水素化ホウ素ナトリウム21.5mgを加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）により精製し、標記化合物64.0mgを淡黄色粘稠物として得た。

【0859】

実施例126-2: [4-(6-([ビス(1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル)-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ブチル]ジプロピルアミン[化合物No.126]の合成

実施例126-1により得られた化合物64.0mgをメタノール1.3mlに溶解し、酢酸0.065ml、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド16.6mgを加え、0℃に冷却した。これにシアノ水素化ホウ素ナトリウム14.2mgを加えて室温で2日間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）により精製し、塩酸で処理することにより標記化合物の塩酸塩30.0mgを白色固体として得た。

【0860】

MS(FAB, Pos.): $m/z = 519 [M+H]^+$

1H -NMR(500MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.91$ (6H, t, $J=7.3$ Hz), 0.99 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.66 - 1.74 (4H, m), 1.78 - 1.84 (4H, m), 1.93 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.94 - 3.00 (4H, m), 3.13 (2H, br), 3.26 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.90 (2H, s), 4.13 (2H, s), 4.21 (2H, s), 4.53 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.53 - 7.55 (3H, m), 7.63 (2H, s), 7.70 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.41 (1H, s), 10.48 (1H, br).

【0861】

製造例127: [4-(5-((イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)-アミノ)-メチル)-1-メトキシ-インダン-2-イル)-ブチル]ジプロピルアミン[化合物No.128]の合成

【0862】

実施例127-1: 4-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-ブタン-1-オール

市販の1,4-ブタンジオール4.00gをDMF 120mlに溶解させ、イミダゾール3.02g、*t*-ブチルジフェニルクロロシラン12.2gを加え、室温にて15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、

にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物6.56gを無色透明油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ = 1.05 (9H, s), 1.63-1.71 (4H, m), 2.05 (1H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 3.66 (2H, dt, $J=5.1, 5.9\text{Hz}$), 3.70 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 7.37-7.45 (6H, m), 7.67 (4H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

【0863】

実施例127-2: 4-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)ブチルアルデヒドの合成

実施例127-1で得られた化合物6.56gをジクロロメタン262mlに溶解させ、モレキュラーシーブス4A 32.8g、*N*-メチルモルホリン-*N*-オキシド7.02g、テトラプロピルアンモニウムパーテネート702mgを加え、室温にて2時間攪拌した。反応液をセライトにてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物3.86gを無色油状物として得た。

【0864】

実施例127-3: 5-ブロモ-2-[4-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)ブチリデン]インダン-1-オンの合成

市販の5-ブロモインダノン2.50gをTHF 75.0mlに溶解させ、 -78°C 攪拌下、1mol/lリチウムビストリメチルシリルアミド/ヘキサン溶液11.8mlを加え、30分攪拌した。続いて、実施例127-2で得られた化合物3.86gのTHF15.0ml溶液をゆっくり加え、さらに3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムにて分液抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をDMF 75.0mlに溶解させ、氷冷攪拌下メタンスルホンクロリド2.71g、トリエチルアミン2.63gを加え、室温に上げ1時間攪拌した。続いて1,8-ジアゾビスクロ[5,4,0]ウンデク-7-エン3.97gを加え、 70°C にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えクロロホルムにて分液抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/ジエチルエーテル)にて精製し、標記の化合物4.56gを褐色油状物として得た。

【0865】

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ = 1.06 (9H, s), 1.77 (2H, quint., $J=6.1\text{Hz}$), 2.42 (2H, dt, $J=6.1, 7.6\text{Hz}$), 3.62 (2H, s), 3.71 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 6.88 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.34-7.44 (7H, m), 7.54 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.64 (4H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

【0866】

実施例127-4: 5-ブロモ-2-[4-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)ブチル]インダン-1-オンの合成

実施例127-3で得られた化合物4.56gをTHF136.8mlに溶解させ、 -78°C 攪拌下、1mol/l *K*-セレクトライド(登録商標、アルドリッチ社製)-THF溶液8.76mlを加え同温度にて1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムにて分液抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/ジエチルエーテル)にて精製し、標記の化合物2.03gを黄色油状物として得た。

【0867】

実施例127-5: 5-ブロモ-2-[4-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)ブチル]インダン-1-オール

実施例127-4で得られた化合物2.03gをメタノール60.9ml、THF30.5mlに溶解させ、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム0.442gを加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えクロロホルムにて分液抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物1.54gを黄色油状物として得た。

【0868】

実施例127-6: [4-(5-ブロモ-1-メトキシメトキシ-1-インダン-2-イル)-ブトキシ]-*t*-ブチ

実施例127-5で得られた化合物1.54gをDMF 46.2mlに溶解させ、氷冷撹拌下、60%水素化ナトリウム235mg、クロロメチルメチルエーテル592mgを加え、室温にて24時間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムにて分液抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮、真空乾燥させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物1.64gを黄色油状物として得た。

【0869】

実施例127-7: 3-(5-ブロモ-1-メトキシメトキシ-インダン-2-イル)ブチルアルデヒドの合成

実施例127-6で得られた化合物 1.64gをTHF 49.2mlに溶解させ、1mol/LTBAF/THF溶液4.69mlを加え室温にて3時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、水を加え、クロロホルムにて分液抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮、真空乾燥させた。残渣を再びジクロロメタン41.2mlに溶解させ、モレキュラーシーブス4A 5.15g、N-メチルモルホリン-N-オキシド1.10g、テトラプロピルアンモニウムパールテネート109mgを加え、室温にて1時間撹拌した。反応液をセライトにてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物0.574gを淡黄色油状物として得た。

【0870】

実施例127-8: 5-ブロモ-2-(3-ジプロピルアミノブチル)-1-メトキシメトキシ-インダンの合成

実施例127-7で得られた化合物574.0mgを1,2-ジクロロエタン28.7mlに溶解させ、室温撹拌下、ジ-n-プロピルアミン266.3mg, トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム743.6mgを加え、20時間撹拌した。反応液に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて分液抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物552.4mgを黄色油状物として得た。

【0871】

実施例127-9: 5-シアノ-2-(3-ジプロピルアミノブチル)-1-メトキシメトキシ-インダンの合成

実施例127-8で得られた化合物552.4mgをDMF 1.67mlに溶解させ、シアン化亜鉛94.3mg, テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム61.8mgを加え、80℃にて48時間撹拌した。反応液にクロロホルムを加え、7%アンモニア水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物436.8mgを黄色油状物として得た。

【0872】

実施例127-10: 5-アミノメチル-2-(3-ジプロピルアミノブチル)-1-メトキシメトキシ-インダンの合成

実施例127-9で得られた化合物436.8mgをTHF21.8mlに溶解させ、水素化アルミニウムリチウム138.7mgを加え、室温にて24時間撹拌した。反応液に酢酸エチル、メタノール、10%酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加え1時間撹拌した。クロロホルムにて分液抽出し、飽和食塩水洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物189.7mgを黄色油状物として得た。

【0873】

実施例127-11: 2-[2-(4-ジプロピルアミノブチル)-1-メトキシメトキシ-インダン-5-イルメチル]-イソインドール-1,3-ジオンの合成

実施例127-10で得られた189.7mgをDMF 5.69mlに溶解させ、炭酸カリウム108.5mg、カルボエトキシフタルイミド172.0mgを加え、室温にて3時間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムにて分液抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカ

10

20

30

40

53.9mgを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.) : m/z=493[M+H]⁺

【0874】

実施例127-12 : 2-[2-(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-1-メトキシ-インダン-5-イルメチル]-イソインドール-1,3-ジオンの合成

実施例127-11で得られた化合物253.9mgをメタノール10.2mlに溶解させ、10%塩化水素/メタノール溶液5.08mlを加え、室温にて16時間撹拌した。反応液を減圧濃縮、真空乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物95.7mgを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.) : m/z=463[M+H]⁺

10

【0875】

実施例127-13 : [4-(5-アミノメチル-1-メトキシインダン-2-イル)-ブチル]-ジプロピルアミンの合成

実施例127-12で得られた化合物95.7mgをメタノール4.79mlに溶解させ、ヒドラジン・1水和物0.0957mlを加え1時間加熱還流させた。反応液を減圧濃縮した。残渣に水を加え、クロロホルムにて分液抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、標記の化合物45.0mgを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.) : m/z=333[M+H]⁺

20

【0876】

実施例127-14 : [4-(5-[(イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-1-メトキシインダン-2-イル)-ブチル]-ジプロピルアミンの合成

【0877】

実施例127-13で得られた化合物45.0mg, をメタノール2.25mlに溶解させ、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド19.5mg、オルトギ酸トリメチル43.1mgを加え、室温にて1時間撹拌した。氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム15.4mgを加え、室温にて30分撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムにて分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、標記の化合物54.8mgを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.) : m/z=412[M+H]⁺

30

【0878】

実施例127-15 : [4-(5-[(イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチルイミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-1-メトキシ-インダン-2-イル)-ブチル]-ジプロピルアミン[化合物No. 128]の合成

実施例127-14で得られた化合物54.8mgをメタノール2.74mlに溶解させ、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド21.9mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム16.7mgを加え、酢酸にてpH4とし室温にて3時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、飽和食塩水を加え、クロロホルムにて分液抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、塩酸処理を行うことにより標記の化合物の塩酸塩35.9mgを白色固体として得た。

40

MS(FAB, Pos.) : m/z=507[M+H]⁺

【0879】

製造例128 : [4-(5-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ブチル]ジプロピルアミン[化合物No. 129]の合成

【0880】

実施例128-1 : 3-ニトロ-4-プロピルアミノベンゾニトリルの合成

3-ニトロ-4-アミノベンゾニトリル500mgをDMF15mlに溶解し、水素化ナトリウム135mgを加え、室温で9時間撹拌した。これに1-ヨードプロパン328mlを加え、室温で一晩撹拌した。

ロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）により精製し、標記の化合物362mgを白色固体として得た。

【0881】

MS(FAB, Pos.): $m/z = 206 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta = 1.08$ (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.79 (2H, sext., $J=7.3\text{Hz}$), 3.33 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.43 (1H, br), 8.52 (1H, s).

【0882】

実施例128-2: 3-アミノ-4-プロピルアミノベンゾニトリルの合成

3-アミノ-4-プロピルアミノベンゾニトリル360mg、塩化第一スズ2水和物4.01gをエタノール10ml及びTHF1.0mlに溶解し、60℃に加熱した。これに水素化ホウ素ナトリウム50.3mgのエタノール溶液3.0mlを滴下し、60℃で1時間攪拌した。反応終了後、水を加え、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で中和し、エタノールとTHFを減圧下で留去した。エーテルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール）により精製し、標記化合物284mgを白色固体として得た。

【0883】

MS(FAB, Pos.): $m/z = 176 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta = 1.04$ (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.70 (2H, sext., $J=7.3\text{Hz}$), 3.13 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.58 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.94 (1H, s), 7.17 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

【0884】

実施例128-3: [4-(5-シアノ-2-プロピルアミノフェニルカルバモイル)ブチル] カルバミン酸-t-ブチルの合成

5-t-ブトキシカルボニルアミノ吉草酸387mg、WSCl塩酸塩466mg、HOBt 328.3mgをクロロホルム5.0mlに溶解し、室温で1時間攪拌した。ここに3-アミノ-4-プロピルアミノベンゾニトリル283mgのクロロホルム溶液3.0ml滴下し、室温で一晩攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/酢酸エチル）により精製し、標記化合物を無色粘稠物として得た。

【0885】

MS(FAB, Pos.): $m/z = 375 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 0.93$ (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.34 - 1.46 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.57 (2H, sext., $J=7.3\text{Hz}$), 2.34 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.93 (2H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 3.10 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 5.86 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 6.69 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.83 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.51 (1H, s), 9.13 (1H, s).

【0886】

実施例128-4: 2-(ジプロピルアミノブチル)-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボニトリルの合成

実施例128-3により得られた化合物をメタノール3.0mlに溶解し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液3.0mlを加えて室温で14時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣を真空乾燥した。これをメタノールに溶解し、陰イオン交換樹脂（アンバーライトIRA-410）により中和し、溶媒を留去した後、これをメタノール8.0mlに再溶解し、酢酸0.268ml、プロピオンアルデヒド0.225mlを加えて0℃に冷却した。ここにシアノ水素化ホウ素ナトリウム209.0mgを加え、室温で一晩攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール）により精製し、標記化合物97.1mgを無色粘稠物として得た。

【0887】

実施例128-5: [4-(5-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)アミノ]メチル)-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ブチル]ジプロピルアミン[化合物No. 129]の合成

水素化アルミニウムリチウム40.6mgをTHF 3.0mlに懸濁し、0℃に冷却した後、実施例128-4で得られた化合物97.1mgのTHF溶液2.0mlを滴下し、0℃で1時間攪拌した。さらに水素化アルミニウムリチウム41.0mgを加えて2日間攪拌した。反応終了後、硫酸ナトリウム10水和物を発泡しなくなるまで加えた。これに1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を白色固体が析出するまで加えた。固体をろ別し、ろ液を減圧下で溶媒留去して残渣を真空乾燥した。これをメタノール2.0mlに溶解し、オルトギ酸トリメチル0.11ml、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド31.0mgを加えて1時間攪拌後、0℃に冷却した。これに水素化ホウ素ナトリウム19.7mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣を1mol/l塩酸に溶解し、クロロホルムで水層を洗浄した。ここに1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。これをメタノール2.0mlに溶解し、酢酸0.10ml、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド35.1mgを加え、0℃に冷却した。これにシアノ水素化ホウ素ナトリウム31.7mgを加えて室温で14時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去して残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール）により精製した。これを塩酸処理することにより標記化合物の塩酸塩89.4mgを白色固体として得た。

【0888】

MS(FAB, Pos.): $m/z = 519 [M+H]^+$

¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0.89-0.95(9H, m), 1.67-1.94(10H, m), 2.96-3.00(4H, m), 3.12-3.13(2H, m), 3.26(2H, t, J=7.3Hz), 3.72(3H, s), 3.91(2H, s), 4.13(2H, s), 4.21(2H, s), 4.41(2H, t, J=7.3Hz), 7.49(1H, s), 7.52(1H, s), 7.64(2H, s), 7.72(1H, d, J=8.5Hz), 7.82(1H, s), 7.90(1H, d, J=8.5Hz), 10.61(1H, s).$

【0889】

製造例129: 2-(4-ジ-n-プロピルアミノ-ブチル)-5-[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-イソインドール-1,3-ジオン[化合物No. 130]の合成

【0890】

実施例129-1: 4-メチルフタル酸ジメチルエステルの合成

4-メチルフタル酸3.00gをメタノール60mlに溶解し、WSCl塩酸塩9.62g、4-ジメチルアミノピリジン3.07gを加え室温で3.5時間攪拌した。反応溶液に水を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を水、1mol/l塩酸、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）にて精製し、標記の化合物2.54gを無色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.): $m/z = 209 [M+H]^+$

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): $\delta = 2.42(3H, s), 3.89(3H, s), 3.91(3H, s), 7.33(1H, dd, J=1.7, 8.6Hz), 7.47(1H, d, J=1.2Hz), 7.68(1H, d, J=7.8Hz).$

【0891】

実施例129-2: 4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-フタル酸ジメチルエステルの合成

実施例129-1で得られた化合物202mgを四塩化炭素7.1mlに溶解し、N-ブロモスクシンイミド 205mg、アゾビスイソブチロニトリル 15.8mgを加え20時間加熱還流した。四塩化炭素7.0ml、N-ブロモスクシンイミド 51.3mgを追加して、さらに4時間加熱還流を行った。放冷後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナ

ム359mgを加え、室温にて16時間攪拌した。溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、標記の化合物226mgを白色固体として得た。

MS(FAB, Pos.) : $m/z=354$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) : $\delta = 3.88$ (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.89 (2H, s), 7.60 (1H, dd, J=1.8, 8.1Hz), 7.71 (1H, d, J=7.9Hz), 7.74 (2H, dd, J=2.9, 5.5Hz), 7.75 (1H, m), 7.87 (2H, dd, J=2.9, 5.5Hz)

【0892】

実施例129-3: 4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-フタル酸ジメチルエステルの合成

実施例129-2で得られた化合物909mgをメタノール22mlに懸濁させ、ヒドラジン1水和物0.13mlを滴下して4時間加熱還流した。反応終了後、減圧下溶媒を留去してからクロロホルムにて抽出した。有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させた。溶媒を留去した残渣をDMF15mlに溶解し、トリエチルアミン0.54ml、ジ-*t*-ブチルジカーボネート851mgを加え、室温にて15時間攪拌した。溶媒を留去した後、クロロホルムにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させた。溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、標記の化合物779mgを黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.) : $m/z=324$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) : $\delta = 1.47$ (9H, s), 3.90 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.38 (2H, d, J=6.1Hz), 4.94 (1H, br), 7.46 (1H, d, J=8.5Hz), 7.61 (1H, d, J=1.5Hz), 7.72 (1H, d, J=7.8Hz).

【0893】

実施例129-4: 4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-フタル酸の合成

実施例129-3で得られた化合物76.4mgをメタノール4.5mlに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液2.3mlを滴下し、室温にて2時間攪拌した。1mol/l塩酸2.3mlを加え中和し、溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）にて精製し、標記の化合物65.3mgを淡黄色油状物として得た。

MS(FAB, Pos.) : $m/z=296$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) : $\delta = 1.45$ (9H, s), 4.30 (2H, s), 7.45 (1H, d, J=7.6Hz), 7.80 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=8.1Hz).

【0894】

実施例129-5: [2-(4-ジ-N-プロピルアミノ-ブチル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イルメチル]-カルバミン酸*t*-ブチルエステルの合成

実施例129-4で得られた化合物209.4mgをキシレン8.0mlに溶解し、実施例1-2で得られた化合物150mgを加え24時間加熱還流を行った。水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、標記の化合物92.3mgを黄色固体として得た。

【0895】

MS(FAB, Pos.) : $m/z=432$ [M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) : $\delta = 0.85$ (6H, t, J=7.4Hz), 1.40 - 1.50 (6H, m), 1.47 (9H, s), 1.64 - 1.70 (2H, m), 2.34 (4H, t, J=7.4Hz), 2.42 (2H, t, J=7.5Hz), 3.69 (2H, t, J=7.3Hz), 4.45 (2H, d, J=6.1Hz), 5.04 (1H, br), 7.62 (1H, d, J=7.5Hz), 7.76 (1H, d, J=0.8Hz), 7.79 (1H, d, J=7.6Hz).

【0896】

実施例129-6: 2-(4-ジ-N-プロピルアミノ-ブチル)-5-[[1H-イミダゾール-2-イルメチル]-アミノ]-メチル]-イソインドール-1,3-ジオンの合成

実施例129-5で得られた化合物128mgをメタノール1.5mlに溶解させ、4mol/l塩化水素／ジオキサン溶液1.5mlを滴下し、室温にて1時間攪拌した。溶媒を留去した残渣をメタノールに溶解させ、陰イオン交換樹脂（アンバーライトIRA-410）を加えpHを7～8に調製した。

リメチル0.1ml、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド43.2mgを加え室温にて2時間攪拌した。この溶液に水素化ホウ素ナトリウム17.0mgを加え4時間攪拌した。水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させた。溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、標記の化合物25.8mgを白色固体として得た。

【0897】

MS(FAB, Pos.) : $m/z=412[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: $\delta = 0.79(6\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}), 1.30-1.38(6\text{H}, \text{m}), 1.57-1.62(2\text{H}, \text{m}), 2.25(4\text{H}, \text{t}, J=7.2\text{Hz}), 2.33(2\text{H}, \text{t}, J=6.9\text{Hz}), 3.57(2\text{H}, \text{t}, J=6.9\text{Hz}), 3.68(2\text{H}, \text{s}), 3.84(2\text{H}, \text{s}), 6.79(1\text{H}, \text{s}), 7.02(1\text{H}, \text{s}), 7.79(1\text{H}, \text{d}, J=7.1\text{Hz}), 7.80(1\text{H}, \text{d}, J=7.4\text{Hz}), 7.88(1\text{H}, \text{s}), 11.81(1\text{H}, \text{br})$.

10

【0898】

実施例129-7 : 2-(4-ジ-n-プロピルアミノ-ブチル)-5-([(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル)-イソインドール-1,3-ジオン[化合物No. 130]の合成

実施例129-6で得られた化合物24.9mgをメタノール2.0mlに溶解させ、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド7.9mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム7.5mgを加え、酢酸によりpHを4に調製して、室温にて16時間攪拌した。これに1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド6.6mg、シアノ水素化ホウ素ナトリウム3.8mgを追加し、さらに20時間攪拌した。水を加え、炭酸水素ナトリウムを加えpHを8に調製してからクロロホルムにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させた。溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、塩酸処理することにより、標記の化合物の塩酸塩30.7mgを淡黄色固体として得た。

20

【0899】

MS(FAB, Pos.) : $m/z=506[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: $\delta = 0.89(6\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 1.60-1.70(8\text{H}, \text{m}), 2.92-2.96(4\text{H}, \text{m}), 3.00-3.05(2\text{H}, \text{m}), 3.59(2\text{H}, \text{t}, J=6.8\text{Hz}), 3.70(3\text{H}, \text{s}), 3.92(2\text{H}, \text{s}), 4.12(2\text{H}, \text{s}), 4.20(2\text{H}, \text{s}), 7.51(1\text{H}, \text{d}, J=1.7\text{Hz}), 7.53(1\text{H}, \text{d}, J=1.7\text{Hz}), 7.64(2\text{H}, \text{s}), 7.75(1\text{H}, \text{d}, J=7.6\text{Hz}), 7.83(1\text{H}, \text{d}, J=7.6\text{Hz}), 7.86(1\text{H}, \text{s}), 10.24(1\text{H}, \text{br})$.

【0900】

次に上記製造例で製造した各化合物の構造式を表1(表1a~表1o)に示す。

30

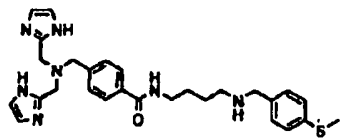
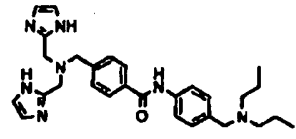
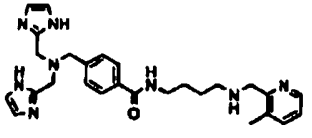
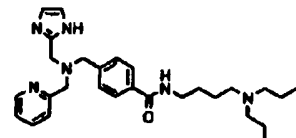
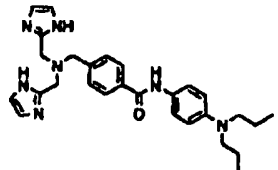
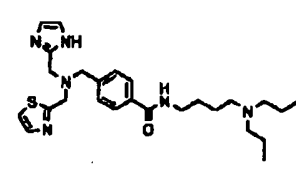
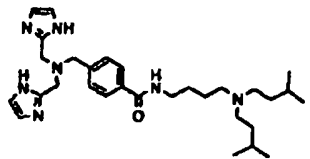
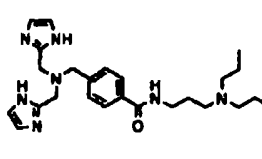
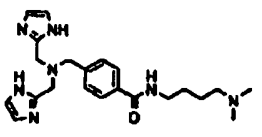
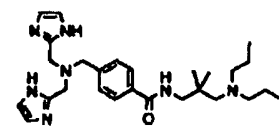
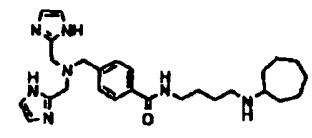
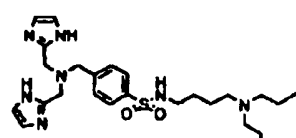
【0901】

【表1a】

| No. | 構造式 | No. | 構造式 |
|-----|-----|-----|-----|
| 1 | | 7 | |
| 2 | | 8 | |
| 3 | | 9 | |
| 4 | | 10 | |
| 5 | | 11 | |
| 6 | | 12 | |

【 0 9 0 2 】

【 表 1 b 】

| No. | 構造式 | No. | 構造式 |
|-----|---|-----|--|
| 13 |  | 19 |  |
| 14 |  | 20 |  |
| 15 |  | 21 |  |
| 16 |  | 22 |  |
| 17 |  | 23 |  |
| 18 |  | 24 |  |

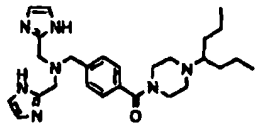
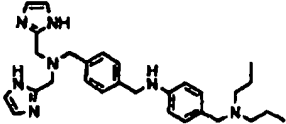
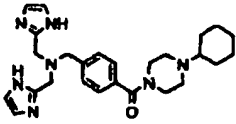
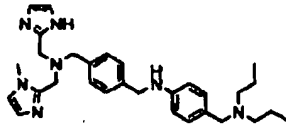
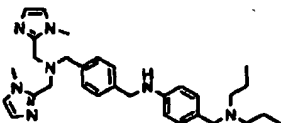
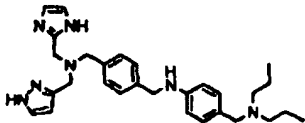
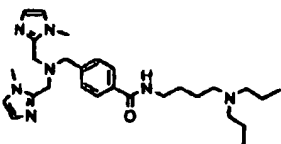
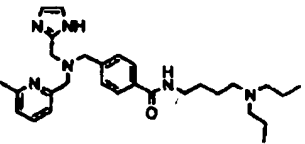
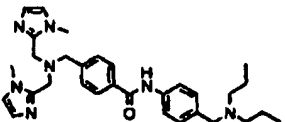
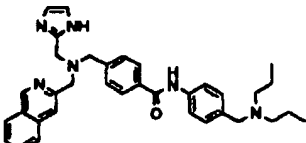
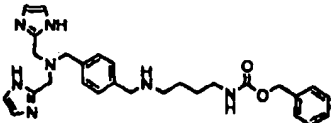
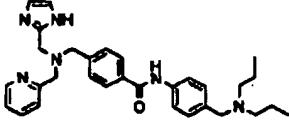
【 0 9 0 3 】

【 表 1 c 】

| No. | 構造式 | No. | 構造式 |
|-----|-----|-----|-----|
| 25 | | 31 | |
| 26 | | 32 | |
| 27 | | 33 | |
| 28 | | 34 | |
| 29 | | 35 | |
| 30 | | 36 | |

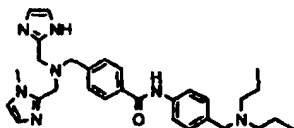
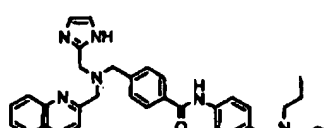
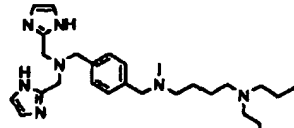
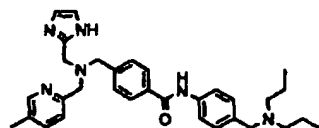
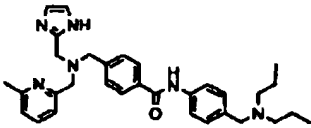
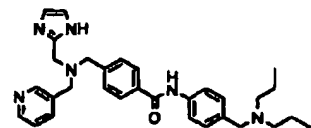
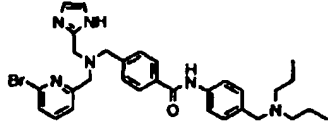
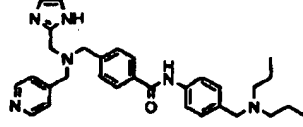
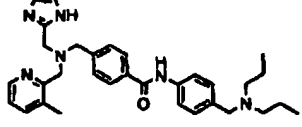
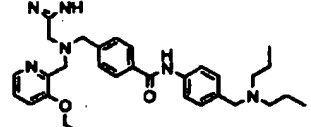
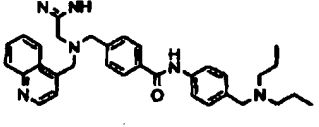
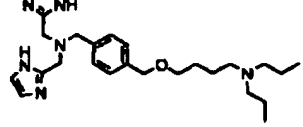
【 0 9 0 4 】

【 表 1 d 】

| No. | 構造式 | No. | 構造式 |
|-----|---|-----|--|
| 37 |  | 43 |  |
| 38 |  | 44 |  |
| 39 |  | 45 |  |
| 40 |  | 46 |  |
| 41 |  | 47 |  |
| 42 |  | 48 |  |

【 0 9 0 5 】

【 表 1 e 】

| No. | 構造式 | No. | 構造式 |
|-----|---|-----|--|
| 49 |  | 55 |  |
| 50 |  | 56 |  |
| 51 |  | 57 |  |
| 52 |  | 58 |  |
| 53 |  | 59 |  |
| 54 |  | 60 |  |

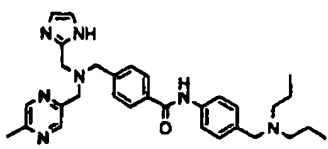
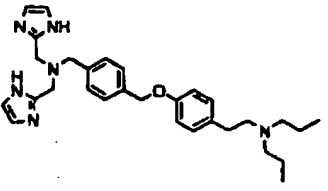
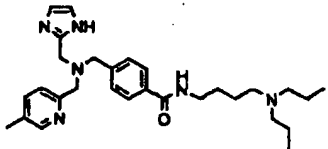
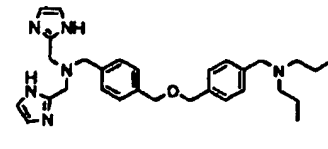
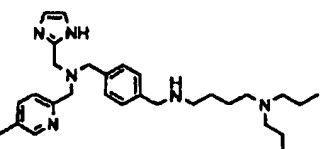
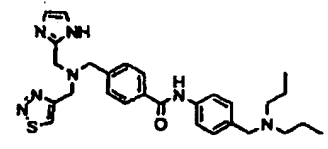
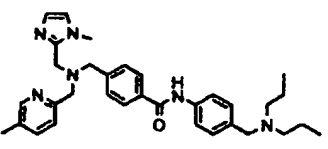
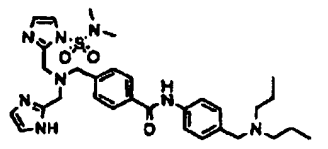
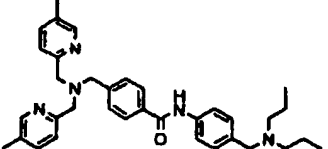
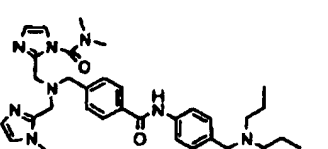
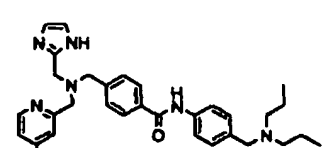
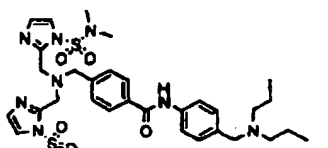
【 0 9 0 6 】

【 表 1 f 】

| No. | 構造式 | No. | 構造式 |
|-----|-----|-----|-----|
| 61 | | 67 | |
| 62 | | 68 | |
| 63 | | 69 | |
| 64 | | 70 | |
| 65 | | 71 | |
| 66 | | 72 | |

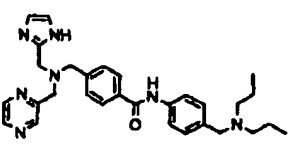
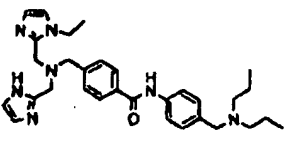
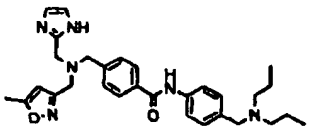
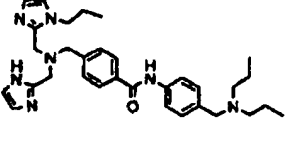
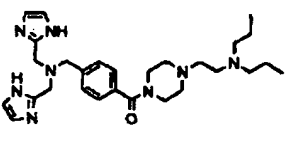
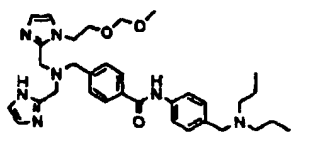
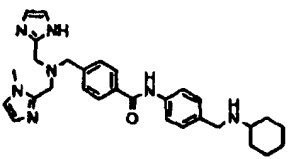
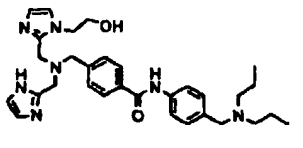
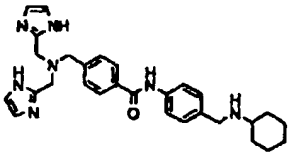
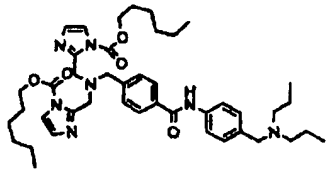
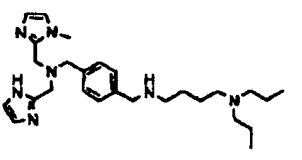
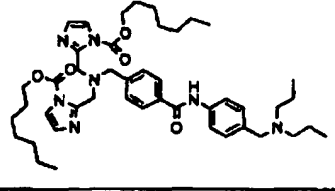
【 0 9 0 7 】

【 表 1 g 】

| No. | 構造式 | No. | 構造式 |
|-----|---|-----|--|
| 73 |  | 79 |  |
| 74 |  | 80 |  |
| 75 |  | 81 |  |
| 76 |  | 82 |  |
| 77 |  | 83 |  |
| 78 |  | 84 |  |

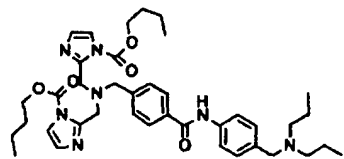
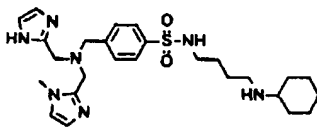
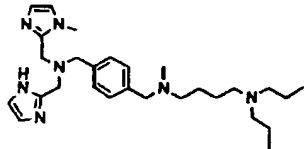
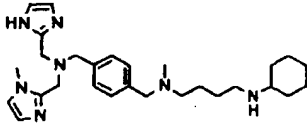
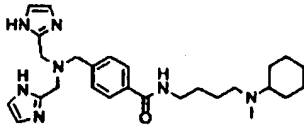
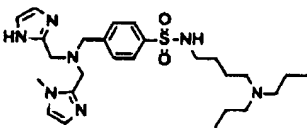
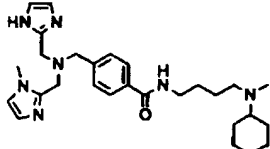
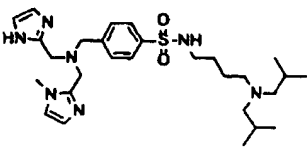
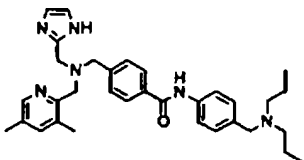
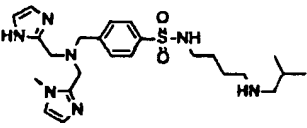
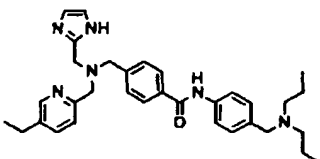
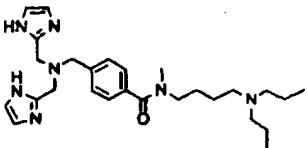
【 0 9 0 8 】

【 表 1 h 】

| No. | 構造式 | No. | 構造式 |
|-----|---|-----|--|
| 85 |  | 91 |  |
| 86 |  | 92 |  |
| 87 |  | 93 |  |
| 88 |  | 94 |  |
| 89 |  | 95 |  |
| 90 |  | 96 |  |

【 0 9 0 9 】

【 表 1 i 】

| No. | 構造式 | No. | 構造式 |
|-----|---|-----|--|
| 97 |  | 103 |  |
| 98 |  | 104 |  |
| 99 |  | 105 |  |
| 100 |  | 106 |  |
| 101 |  | 107 |  |
| 102 |  | 108 |  |

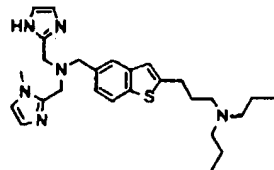
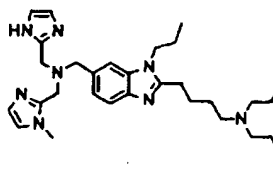
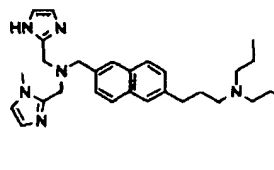
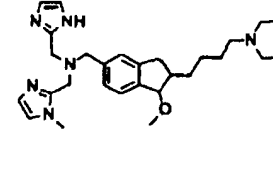
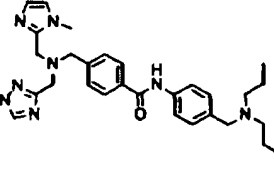
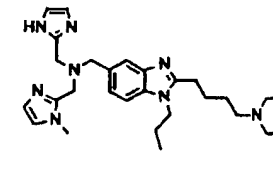
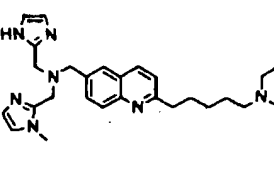
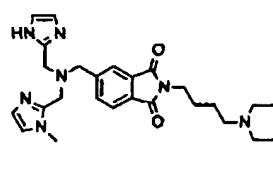
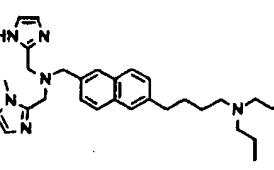
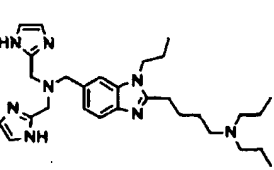
【 0 9 1 0 】

【 表 1 j 】

| No. | 構造式 | No. | 構造式 |
|-----|-----|-----|-----|
| 109 | | 115 | |
| 110 | | 116 | |
| 111 | | 117 | |
| 112 | | 118 | |
| 113 | | 119 | |
| 114 | | 120 | |

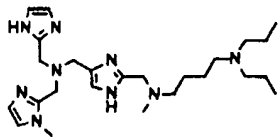
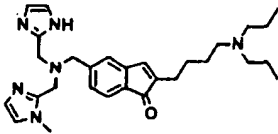
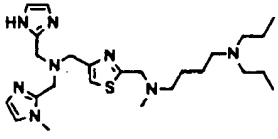
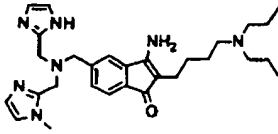
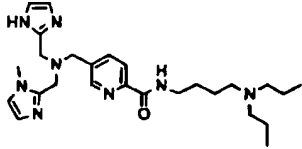
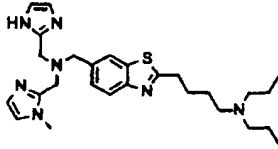
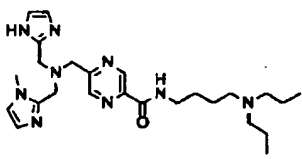
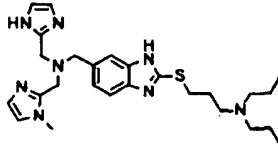
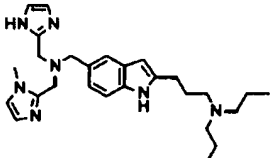
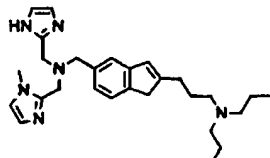
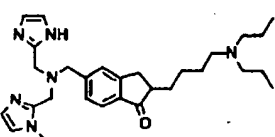
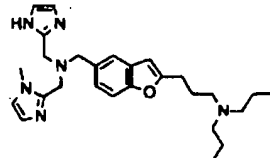
【 0 9 1 1 】

【 表 1 k 】

| No. | 構造式 | No. | 構造式 |
|-----|---|-----|---|
| 121 |  | 127 |  |
| 122 |  | 128 |  |
| 123 |  | 129 |  |
| 124 |  | 130 |  |
| 125 |  | | |
| 126 |  | | |

【 0 9 1 2 】

【 表 1 1 】

| No. | 構造式 | No. | 構造式 |
|-----|---|-----|--|
| 131 |  | 137 |  |
| 132 |  | 138 |  |
| 133 |  | 139 |  |
| 134 |  | 140 |  |
| 135 |  | 141 |  |
| 136 |  | 142 |  |

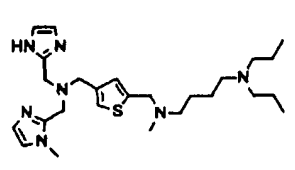
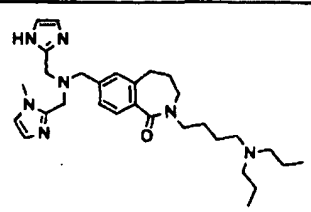
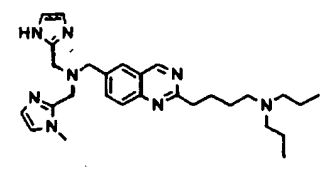
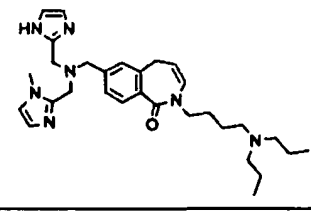
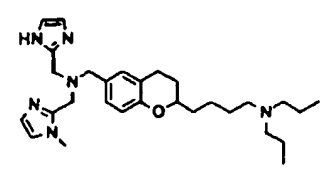
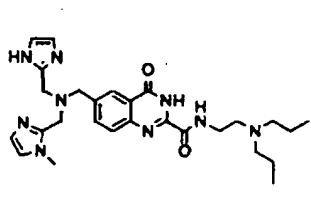
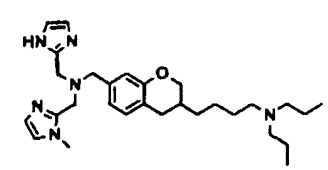
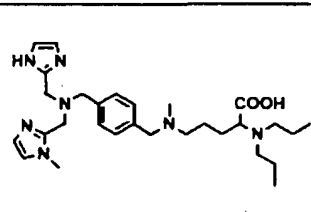
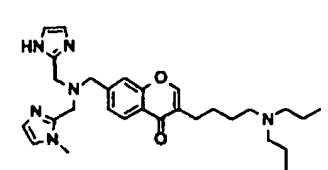
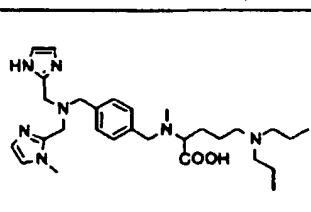
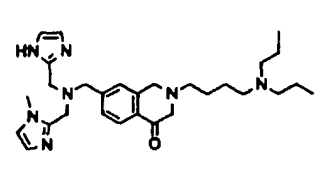
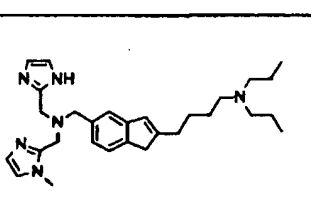
【 0 9 1 3 】

【 表 1 m 】

| No. | 構造式 | No. | 構造式 |
|-----|-----|-----|-----|
| 143 | | 149 | |
| 144 | | 150 | |
| 145 | | 151 | |
| 146 | | 152 | |
| 147 | | 153 | |
| 148 | | 154 | |

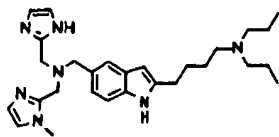
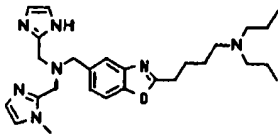
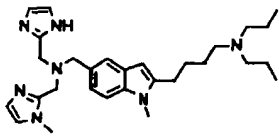
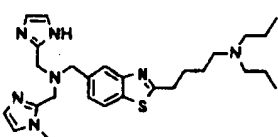
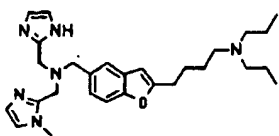
【 0 9 1 4 】

【 表 1 n 】

| No. | 構造式 | No. | 構造式 |
|-----|---|-----|--|
| 155 |  | 161 |  |
| 156 |  | 162 |  |
| 157 |  | 163 |  |
| 158 |  | 164 |  |
| 159 |  | 165 |  |
| 160 |  | 166 |  |

【 0 9 1 5 】

【 表 1 〇 】

| No. | 構造式 | No. | 構造式 |
|-----|---|-----|--|
| 167 |  | 170 |  |
| 168 |  | 171 |  |
| 169 |  | | |

【0916】

次に、本発明化合物の活性試験等の結果を表す。

【0917】

試験例1

96穴マイクロタイタープレートに種々の濃度の試験化合物とともにHIV-1_{IIIB}感染MT-4細胞(3.0×10^4 /well、MOI(Multiplicity of infection):0.01)を感染直後に加えた。炭酸ガスインキュベーターで37℃、5日間培養した後、MTT(テトラゾリウム)法(Pawels, et al, ジャーナルオブヴィロロジーメソッド(J. of Virol. Method.), 20, 309-321(1988))で生存する細胞数を測定した。抗ウイルス活性はHIV感染による細胞障害を50%阻害する濃度(EC50:50% Effective Concentration)を μM で表現し、その結果を表2に示す。

30

【0918】

【表2】

| 化合物番号 | EC50[μM] | 化合物番号 | EC50[μM] |
|-------|-----------------------|-------|-----------------------|
| 1 | 0.004 | 49 | 0.002 |
| 2 | 0.003 | 61 | 0.002 |
| 3 | 0.003 | 75 | 0.002 |
| 11 | 0.023 | 98 | 0.003 |
| 12 | 0.049 | 109 | 0.002 |
| 19 | 0.002 | 116 | 0.002 |
| 25 | 0.002 | 127 | 0.003 |

【0919】

試験例2

MT-4細胞(5×10^6 /0.2ml/well)を24穴マイクロタイタープレート上で培養した。炭酸ガスインキュベーターで37℃、24時間培養した後、培養液をバッファー溶液(0.1%BSA含有RPMI-1640)に交換した。リガンド ^{125}I -SDF-1 α (比活性2,200Ci/mmol; 第一化学薬品(東京)製)とともに、種々の濃度の試験物質を氷冷下2時間結合させた。冷PBSで結合

31

の結合を阻害する割合(0.1 μ Mでの結合阻害%)を求めた。
その結果を表3に示す。

【0920】

【表3】

| 化合物番号 | 阻害率(%) | 化合物番号 | 阻害率(%) |
|-------|--------|-------|--------|
| 1 | 100.0 | 49 | 100.0 |
| 2 | 100.0 | 61 | 100.0 |
| 3 | 100.0 | 75 | 100.0 |
| 11 | 95.0 | 98 | 100.0 |
| 12 | 95.0 | 109 | 100.0 |
| 19 | 100.0 | 116 | 100.0 |
| 25 | 100.0 | 127 | 100.0 |

【0921】

試験例3

前記化合物の急性毒性についての検討を行った。すなわち7週齢のICR系マウス(雄)を各群4から5匹に分け、1週間馴化飼育した後、蒸留水又は生理食塩水に実施例の化合物を溶解して単回尾静脈内投与(投与量2.5mg/kg)を行い、死亡数を調べた。結果を表4に示した。

表4に示されるように、いずれの化合物を投与しても死亡せず、急性毒性がないことが確認された。

【0922】

【表4】

| 化合物番号 | 死亡数 / 試験数 | 化合物番号 | 死亡数 / 試験数 |
|-------|-----------|-------|-----------|
| 1 | 0/5 | 49 | 0/5 |
| 2 | 0/5 | 61 | 0/5 |
| 3 | 0/5 | 75 | 0/5 |
| 11 | 0/5 | 98 | 0/5 |
| 12 | 0/5 | 109 | 0/5 |
| 19 | 0/5 | 116 | 0/5 |
| 25 | 0/5 | 127 | 0/5 |

【0923】

試験例4

化合物ナンバー86を34.6%、日局乳糖34.6%、日局トウモロコシデンプン17.3%、日局ヒドロキシプロピルセルロース7.3%、日局低置換度ヒドロキシプロピルセルロース6.2%を篩過後、ビニール袋中でよく混合した。これに化合物と等量の日局精製水を加え、双軸練合機で20分練合し湿塊とした。これを押し出し造粒機(円筒孔径1mm)を用いて造粒し、造粒品を流動層乾燥機を用いて乾燥した(40℃、30分)。乾燥顆粒を篩過し、篩過品99%に対してステアリン酸マグネシウム1%の割合でよく混合し、打錠機を用いて打錠し、平均重量292mgの錠剤を得た。

【0924】

また、別に日局ヒドロキシプロピルメチルセルロースを8%、日局マクロゴール6000を1.6%、これらを日局精製水に溶解して100%としたアンダーコート液を先に打錠した錠剤重量に対して5%の割合でハイコーターを用いて噴霧した。噴霧後20分乾燥し、アンダーコート錠を調製した。

次いで、医薬品添加物規格ヒドロキシプロピルセルロースアセテートサクシネートを10%

ス0.05%を日局精製水に溶解して100%とした腸溶コート液を調製した。この腸溶コート液を錠剤重量に対して10%の割合でハイコーターを用いて噴霧した。噴霧後、30分間乾燥し、腸溶剤を調製した。本腸溶剤は日局1液中で2時間主薬を溶出せず、日局2液中で30分以内に主薬の80%以上を溶出する性質を有していた。

【図面の簡単な説明】

【0925】

図1～24に、本発明化合物の幾つかの前記製造法の製造工程図を示す。すなわち、

【図1】製造法例1の反応工程図を示す。

【図2】製造法例2の反応工程図を示す。

【図3】製造法例3の反応工程図を示す。

10

【図4】製造法例4の反応工程図を示す。

【図5】製造法例5の反応工程図を示す。

【図6】製造法例6の反応工程図を示す。

【図7】製造法例7の反応工程図を示す。

【図8】製造法例8の反応工程図を示す。

【図9】製造法例9の反応工程図を示す。

【図10】製造法例10の反応工程図を示す。

【図11】製造法例11の反応工程図を示す。

【図12】製造法例12の反応工程図を示す。

【図13】製造法例13の反応工程図を示す。

20

【図14】製造法例14の反応工程図を示す。

【図15】製造法例15の反応工程図を示す。

【図16】製造法例16の反応工程図を示す。

【図17】製造法例17の反応工程図を示す。

【図18】製造法例18の反応工程図を示す。

【図19】製造法例19の反応工程図を示す。

【図20】製造法例20の反応工程図を示す。

【図21】製造法例21の反応工程図を示す。

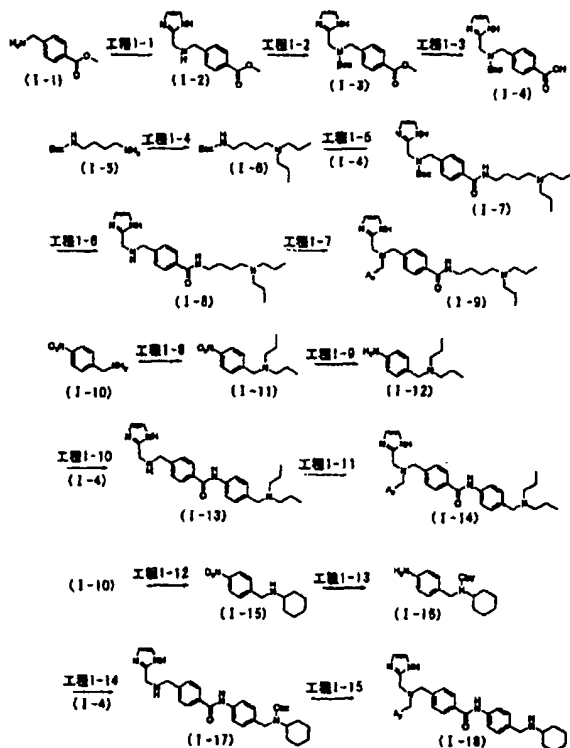
【図22】製造法例22の反応工程図を示す。

【図23】製造法例23の反応工程図を示す。

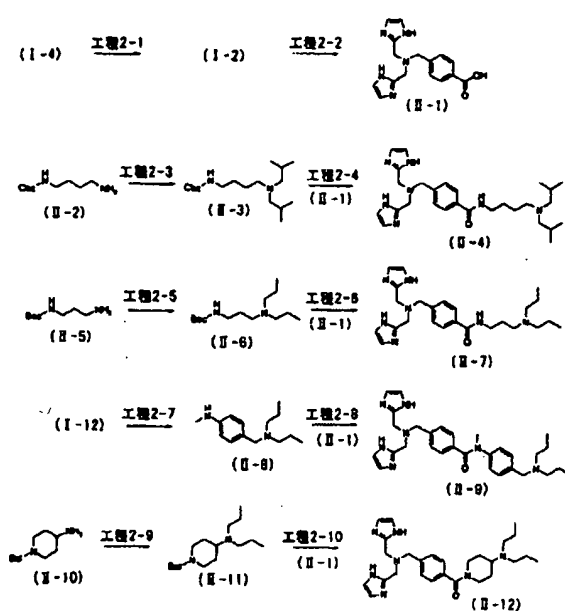
30

【図24】製造法例24の反応工程図を示す。

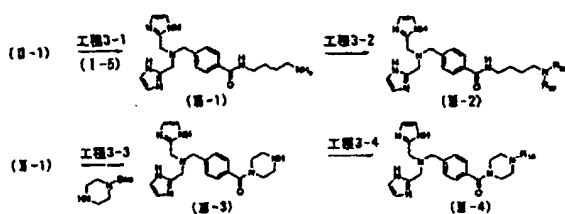
【図1】



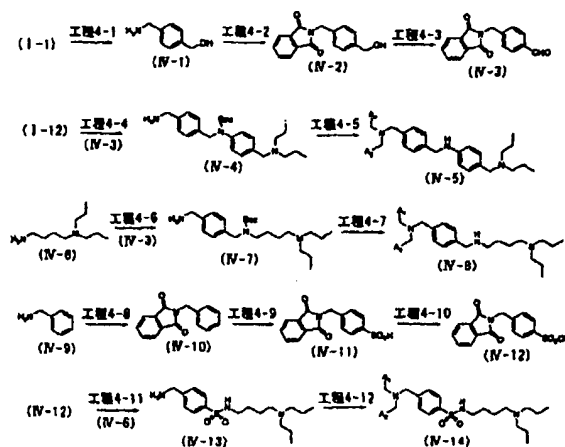
【図2】



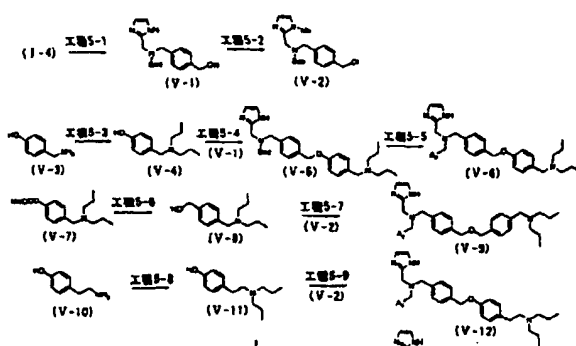
【図3】



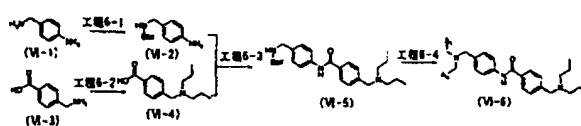
【図4】



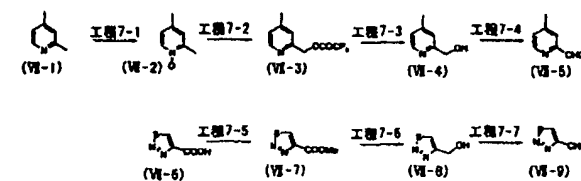
【図5】



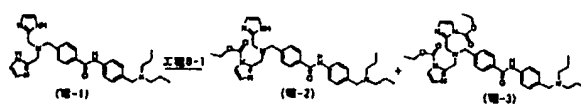
【図6】



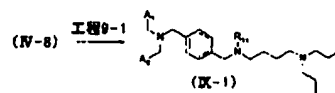
【図7】



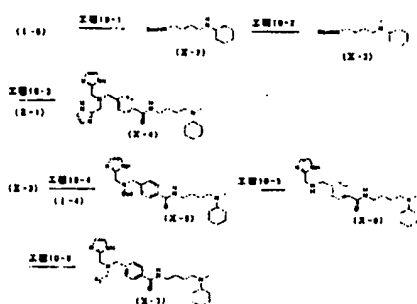
【図8】



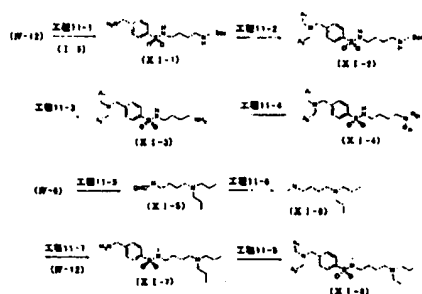
【図9】



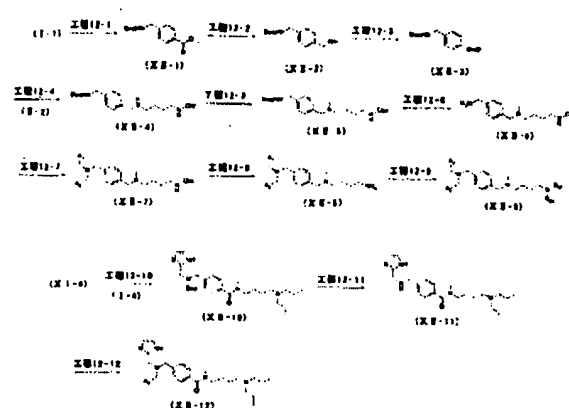
【図10】



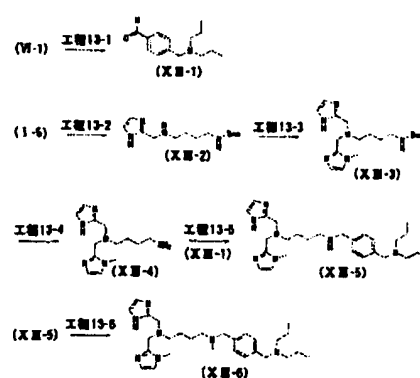
【図11】



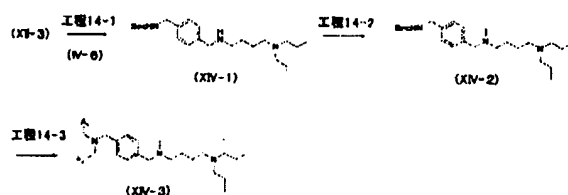
【図12】



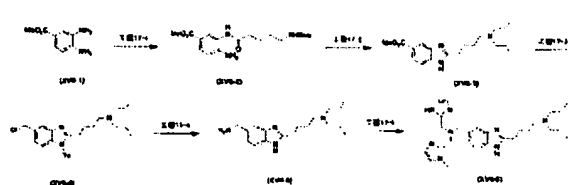
【図13】



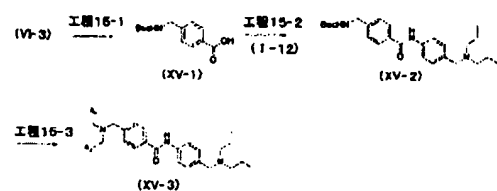
【図14】



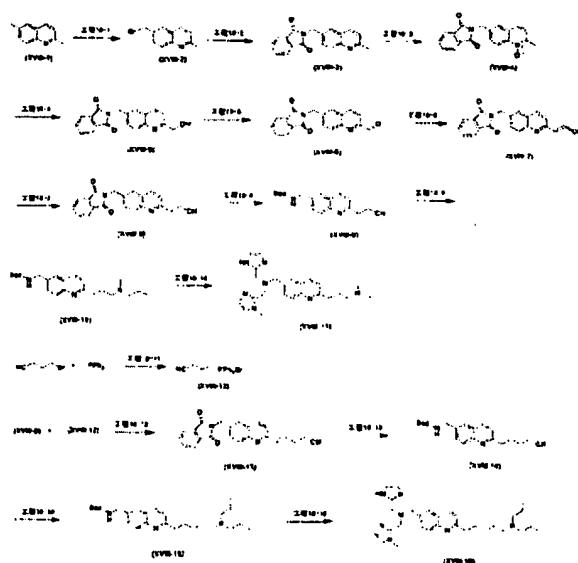
【図17】



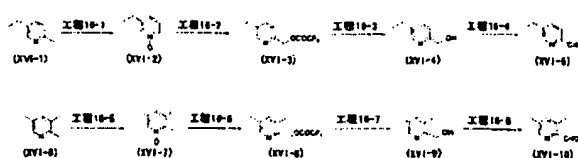
【図15】



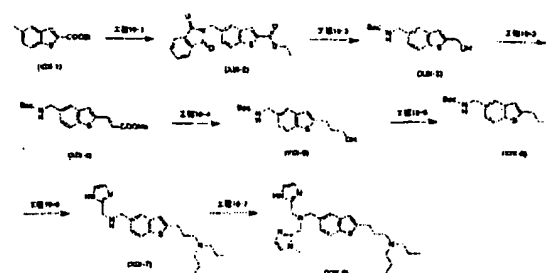
【図18】



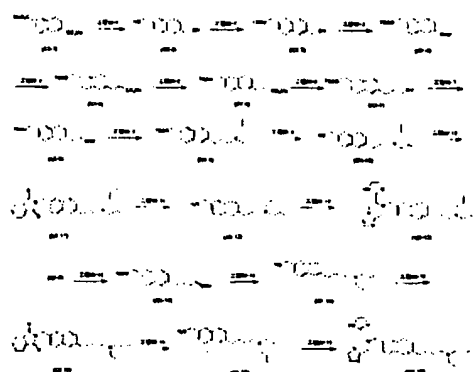
【図16】



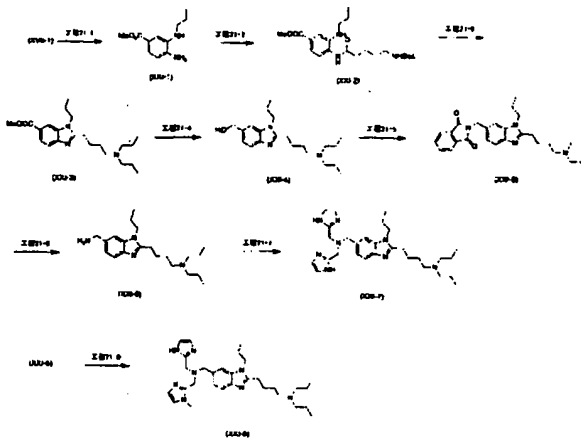
【図19】



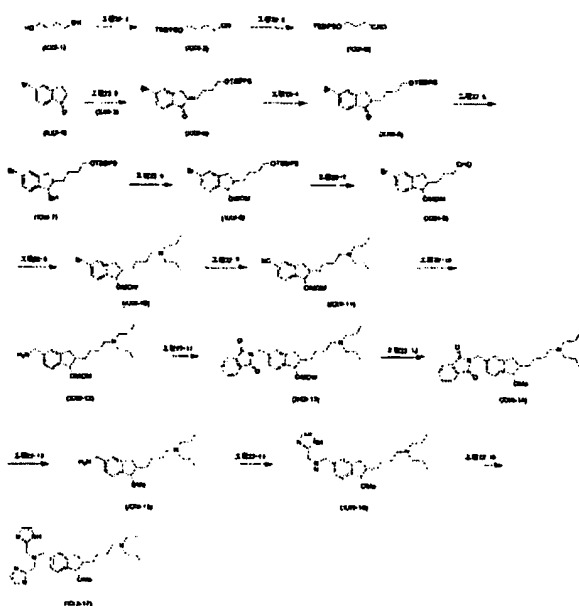
【図20】



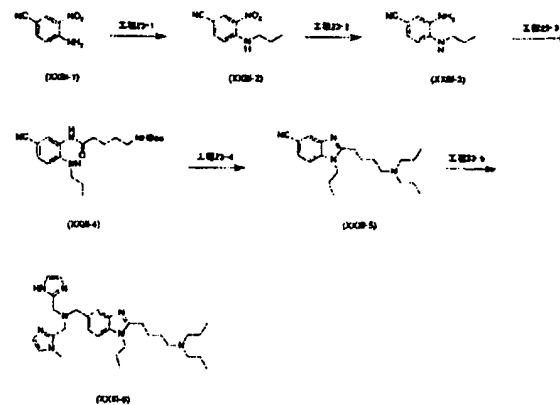
【図21】



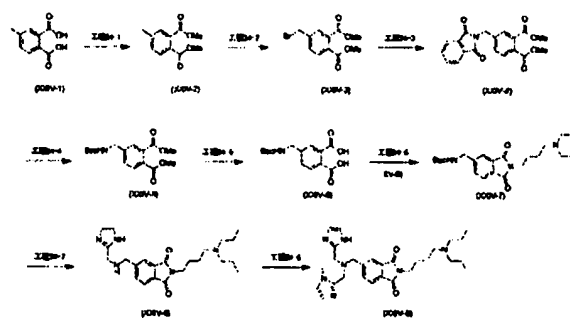
【図22】



【図23】



【図24】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁷

F I

A 6 1 K 31/427
 A 6 1 K 31/428
 A 6 1 K 31/433
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/444
 A 6 1 K 31/454
 A 6 1 K 31/4709
 A 6 1 K 31/4725
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/497
 A 6 1 K 31/5415
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 31/12
 A 6 1 P 35/04
 A 6 1 P 43/00
 C 0 7 D 233/64
 C 0 7 D 401/12
 C 0 7 D 401/14
 C 0 7 D 403/12
 C 0 7 D 403/14
 C 0 7 D 405/14
 C 0 7 D 409/14
 C 0 7 D 413/12
 C 0 7 D 417/12
 C 0 7 D 417/14

A 6 1 K 31/427
 A 6 1 K 31/428
 A 6 1 K 31/433
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/444
 A 6 1 K 31/454
 A 6 1 K 31/4709
 A 6 1 K 31/4725
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/497
 A 6 1 K 31/5415
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 31/12
 A 6 1 P 35/04
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 C 0 7 D 233/64 1 0 5
 C 0 7 D 401/12
 C 0 7 D 401/14 C S P
 C 0 7 D 403/12
 C 0 7 D 403/14
 C 0 7 D 405/14
 C 0 7 D 409/14
 C 0 7 D 413/12
 C 0 7 D 417/12
 C 0 7 D 417/14

(72) 発明者 小野 雅弘

神奈川県横浜市戸塚区上矢部町 7 4 8 - 5 2 スカイビュー戸塚 3 - 2 0 3

(72) 発明者 齋藤 厚之

千葉県千葉市中央区千葉寺町 9 6 8 - 1 ガーデンテラス千葉寺町 3 号

(72) 発明者 高橋 永

東京都新宿区百人町 2 - 1 6 - 1 7 アバンティ 2 1 2 0 3 号室

(72) 発明者 熊倉 成

埼玉県蕨市中央 3 - 1 2 - 2 0 - 4 0 1

(72) 発明者 広瀬 国孝

東京都練馬区春日町 4 - 8 - 1 6

(72) 発明者 谷中 幹郎

千葉県松戸市松戸 1 1 2 5

(72) 発明者 竹村 好之

東京都中央区日本橋堀留町 1 丁目 9 番 1 1 号 呉羽化学工業株式会社内

(72) 発明者 鈴木 茂

東京都新宿区百人町 3 - 2 6 - 2 呉羽化学工業株式会社 生物医学研究所内

(72) 発明者 松井 良

東京都新宿区百人町 3 - 2 6 - 2 呉羽化学工業株式会社 生物医学研究所内

審査官 渡辺 仁

- (56) 参考文献 特開 2003-528810 (JP, A)
特開 2002-511463 (JP, A)
特開平 7-61968 (JP, A)

(58) 調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

C07D213/38
C07D233/64
C07D401/12
C07D401/14
C07D403/12
C07D403/14
C07D405/14
C07D409/14
C07D413/12
C07D417/12
C07D417/14
CAPLUS (STN)
REGISTRY (STN)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.